

520,660

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 1 月 22 日 (22.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/007472 A1

(51) 国際特許分類: C07D 241/22,
A61K 31/4965, 31/497, 31/498, 31/506, A61P 1/04, 1/16,
1/18, 3/10, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/06, 19/02, 25/00,
27/02, 27/16, 29/00, 31/12, 31/18, 35/00, 35/02, 37/00,
37/06, 37/08, 43/00, 17/00, C07D 401/12, 403/12, 405/12,
409/12, 413/12, 417/12, A61K 31/55

[JP/JP]; 〒300-4247 茨城県 つくば市 和台 17 番地
2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 佐川 健二
(SAGAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡
島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社
内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008654

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ
ル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 8 日 (08.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-200879 2002 年 7 月 10 日 (10.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

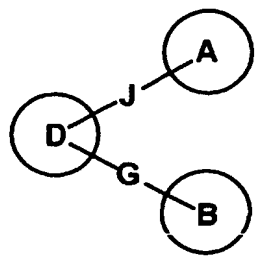
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 市下 広
(HABASHITA, Hiromu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式
会社内 Osaka (JP). 小久保 雅也 (KOKUBO, Masaya)
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁
目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
柴山 史朗 (SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒300-4247
茨城県 つくば市 和台 17 番地 2 小野薬品工業
株式会社内 Ibaraki (JP). 多田 秀明 (TADA, Hideaki)

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CCR4 ANTAGONIST AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: CCR4 アンタゴニストおよびその医薬用途



(I)

(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I) or a salt thereof;
and medicinal uses of these (the symbols in the formula are the same as defined in the
description). [I] The compound represented by the general formula (I) has CCR4 an-
tagonistic activity. It is hence useful in the prevention of and/or treatments for diseases
in which CCR4 participates, such as inflammation and allergic diseases [e.g., systemic
inflammation response syndrome (SIRS), anaphylactic or anaphylactoid reaction, al-
lergic vasculitis, transplant organ rejection reaction, hepatitis, nephritis, nephropathy,
pancreatitis, rhinitis, arthritis, inflammatory eye diseases, inflammatory intestine dis-
eases, cerebral/circulatory diseases, respiratory diseases, skin diseases, and autoim-
mune diseases].

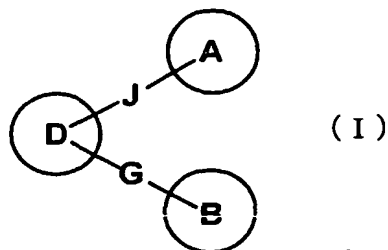
[続葉有]

WO 2004/007472 A1



(57) 要約:

一般式 (I) で示される化合物またはその塩、およびそれらの医薬用途 (式中の記号は明細書中に記載の通り)。



一般式 (I) で示される化合物は、CCR4拮抗作用を有するので、CCR4が関与する疾患、例えば、炎症・アレルギー性疾患 [例えば、全身性炎症反応症候群 (SIRS)、アナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様反応、アレルギー性血管炎、移植臓器拒絶反応、肝炎、腎炎、腎症、膵炎、鼻炎、関節炎、炎症性眼疾患、炎症性腸疾患、脳・循環器系疾患、呼吸器系疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患等] 等の予防および／または治療に有用である。

明 細 書

CCR 4 アンタゴニストおよびその医薬用途

5 技術分野

本発明は、医薬品として有用なCCR 4拮抗作用を有する化合物、その製造方法および用途に関する。

背景技術

- 10 ケモカインは内因性の白血球走化性・活性化作用を有する塩基性でヘパリン結合性の強い蛋白質であることが知られていた。現在では、ケモカインは炎症・免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞や体細胞の移動にも関わると考えられるようになっている。
- 15 血球細胞は種々のサイトカインによりその分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内で炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟などはある特定の部位において行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が移動によってある特定の部位に集積することで、一連の炎症・免疫反応が起こる訳である。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫
- 20 系にとって必要不可欠な現象である。

- 生体内での血球細胞の移動は、まず発生過程でAGM領域に始まる造血が、胎児肝を経て骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝・骨髄から胸腺へT細胞・胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し胸腺環境で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえ、活性化・分化した皮膚のランゲルハンス細胞は局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイ
- 25

ープT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管・血管を経て再びリンパ節にホーミングする。また、骨髄より胸腺を経ないでB細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、樹状細胞が移動、分化し、免疫反応に関与する。

- 5 ケモカインはこのような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MDC、TARCの受容体であるCCR4は、Th2細胞に発現しており (J. Immunol. 161, 5111(1998)参照)、Th2細胞の関わる免疫・炎症反応が誘導される局所へのTh2細胞の遊走に重要な役割を担うことが知られている。マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積
- 10 する好酸球数を抑制し、気道過敏性を抑制した (J. Immunol., 163, 403(1999)参照)。マウスOVA誘発気道過敏症モデルにおいて、抗TARC抗体は気道への好酸球やリンパ球の浸潤を抑制すると同時に気道過敏性を抑制した (J. Immunol., 166, 2055(2001)参照)。Nc/Ngaマウスを用いた検討では、アトピー性皮膚炎様の病変部におけるTARC量およびMDC量の上昇が認められた
- 15 (J. Clin. Invest., 104, 1097(1999)参照)。ヒトの病態におけるCCR4の関与については、アトピー性皮膚炎患者では、末梢血中CCR4陽性メモリーTリンパ球数が皮膚炎の重症度に応じて増加しており (J. Allergy Clin. Immunol. 107, 353(2001)参照)、血清中TARC量も重症度と相関した (J. Allergy Clin. Immunol., 107 535 (2001)参照)。喘息患者でも血清中および誘発喀痰中のTARC
- 20 量が増加していた (Allergy, 57, 173 (2002)参照)。血中MDC濃度はアトピー性皮膚炎やセザリー症候群などのTh2疾患では高かった (Eur. J. Immunol. 30, 201(2000)参照)。

- アレルギー疾患以外の炎症性疾患との関連性を示唆する報告も多く、ループス腎炎の患部でCCR4陽性細胞が選択的に集積していた (Arthritis
- 25 Rheum., 46, 735 (2002)参照)。クローン病の患部でTARCおよびMDCの発現が高まっていた (Eur. Cytokine Netw., 12, 468 (2001)参照)。全身性エリテマ

トーデス患者の末梢血CD4陽性細胞におけるCCR4発現が健常者に比較して亢進していた (J. Leuko. Biol., 70, 749(2001)参照)。

また、ケモカインは種々の細胞の移動以外の免疫反応においても、様々な役割を果たすことが知られている。CCR4欠損マウスを用いた検討では、

- 5 高用量のLPSショックにおける致死率が、野生型に比較して低下し、さらにLPS投与後の血中TNF α 、IL-1 β 、MIP-1 α 量の減少も確認された。また、ラット劇症肝炎モデル (P.acnes+LPS) において、抗TARC抗体は血中ALT量の上昇および肝臓中TNF α 、FasLの発現の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933(1998)参照)。
- 10 CCR4が活性化T細胞と樹状細胞との結合に寄与していることが示された (J. Immunol., 167, 4791(2001)参照)。さらに、TARCおよびMDCがCCR4を介して血小板凝集を引き起こすことも (Thrombosis Research, 101, 279(2001)参照)、これらのケモカインおよびケモカインレセプターの多様な生理活性の1つである。

- 15 このようにケモカインおよびケモカイン受容体は、ケモカイン受容体が種々の特異的な細胞の特異的な時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症・免疫反応の制御に大きく関与している。

- 以上のことから、CCR4アンタゴニストは、CCR4拮抗作用に加え、
- 20 TNF α 調節作用やエフェクター細胞の機能阻害作用も有することから、炎症・アレルギー性疾患 [例えば、全身性炎症反応症候群 (SIRS)、アナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様反応、アレルギー性血管炎、移植臓器拒絶反応、肝炎、腎炎、腎症、膵炎、鼻炎、関節炎、炎症性眼疾患 (例えば、結膜炎等)、炎症性腸疾患 (例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、好
- 25 酸球性胃腸症等)、脳・循環器系疾患 (例えば、動脈硬化症、血栓症、虚血／再還流障害、再狭窄、梗塞等)、呼吸器系疾患 (例えば、急性呼吸窮迫症

- 候群（ARDS）、喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）、皮膚疾患（例えば、皮膚炎（例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、掻痒症等）等）、自己免疫性疾患（例えば、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、糸球体腎炎、シェーグレン症候群等）等）、代謝・内分泌系疾患〔例えば、糖尿病等〕、癌疾患〔例えば、悪性新生物（例えば、白血病、癌および癌転移等）等〕、感染症〔例えば、ウィルス性疾患（例えば、後天性免疫不全症候群、SARS等）等〕等に対する予防および／または治療剤としての利用が考えられる。

一方、一般式（X）

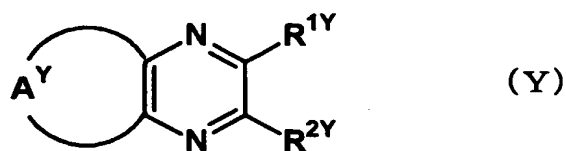


（式中、 J^X は芳香環部分を表わし； M^X はG蛋白共役レセプター相互作用部分を表わす。）で示される化合物がG蛋白共役レセプターに結合する旨の記載がある。より具体的な化合物として、一般式（X-1）

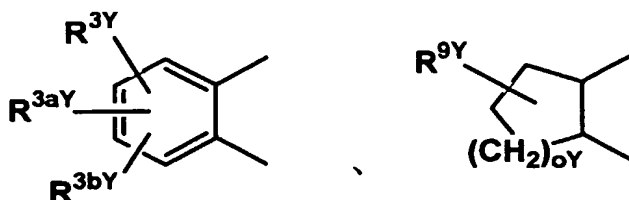


- 15 （式中、 A^X は置換されていてもよいアルキル、アリール、ヘテロアリール等を表わし； L^{1X} はO、S、CHOH、 $O(CH_2)_{nX}$ 等を表わし； nX は0、1、2または3を表わし； B^X は置換されていてもよいヘテロ原子を0～3個含んでいてもよい5～7員芳香環を表わし； L^{2X} は $CH_2C=O$ 、 $NHC=O$ 、 $OC=O$ 等を表わし； E^X はG蛋白共役レセプター相互作用部分を表わす。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。）で示される化合物がG蛋白共役レセプターに結合する旨の記載がある（例えば、国際公開第00／46203号パンフレット参照）。

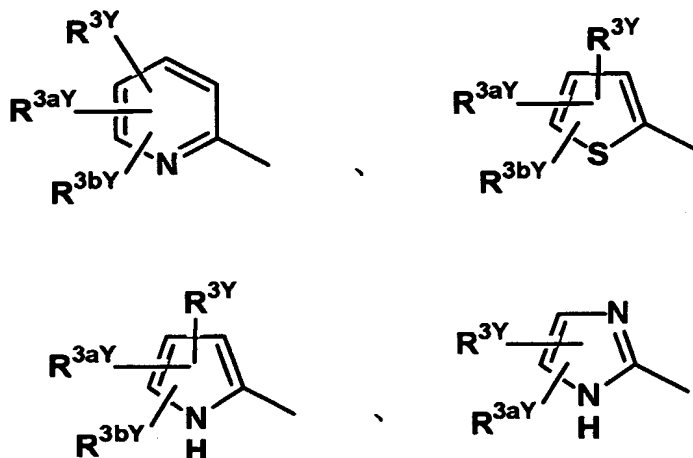
また、一般式（Y）



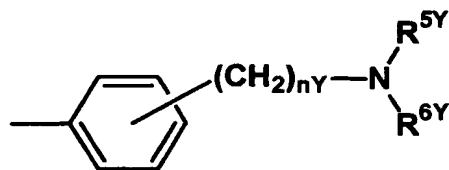
(式中、 A^Y は、



等を表わし； R^{3Y} 、 R^{3aY} および R^{3bY} はそれぞれ独立して、水素、アルキル
 5 等を表わし； o^Y は1または2を表わし； R^{9Y} は水素、アルキルを表わし；
 R^{1Y} はアルコキシ、ハロゲン、



等を表わし； R^{2Y} は CF_3 、 $-NR^{10Y}R^{11Y}$ 等を表わし； R^{10Y} は水素、アルキル、アラルキルを表わし； R^{11Y} は



10

等を表わし； n^Y は0または1を表わし； R^{5Y} および R^{6Y} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル等を表わす。ただし、各記号の定義

は、一部を抜粋したものである。)で示される化合物がIL-8レセプター(CXCR1およびCXCR2)アゴニストとして有用である旨の記載がある(例えば、国際公開第99/42463号パンフレット参照)。

また、現在までにCCR4拮抗作用を有する低分子化合物として幾つかの
5 化合物が報告されている(例えば、国際公開第02/30357号、国際公開第02/30358号および国際公開第02/94264号パンフレット参照)。

しかしながら、現在までCCR4拮抗作用を有するピラジン誘導体に関しては、全く報告されていない。

10

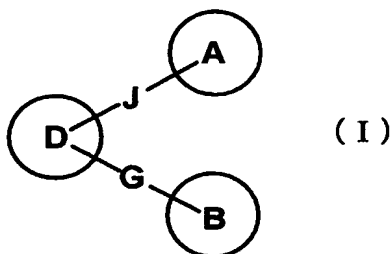
発明の開示

喘息やアトピー性皮膚炎等の予防および/または治療剤は医薬品として有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なCCR4拮抗作用を有する化合物の開発が切望されている。

15 本発明者らは、CCR4拮抗作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)で示される本発明化合物が、目的を達成することを見い出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

1. 一般式(I)

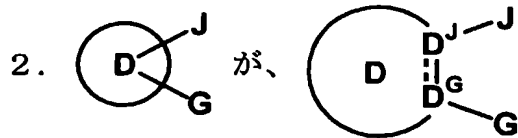


20

[式中、環A、環B、および環Dはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を表わし、Jは結合手または主鎖の原子数1~8のスペーサーを

表わし、Gは結合手または主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わす。]

で示される化合物またはその塩、



[式中、D^JおよびD^Gは、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わ

5 し、

==== は一重結合または二重結合を表わし、

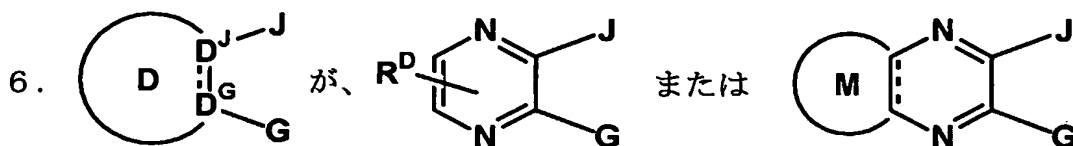
==== が二重結合を表わす場合、D^JおよびD^Gは炭素原子を表わす。]

である前記1記載の化合物、

3. 環Dが置換基を有していてもよい炭素環である前記2記載の化合物、

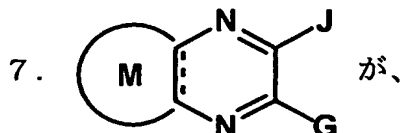
10 4. 環Dが置換基を有していてもよい複素環である前記2記載の化合物、

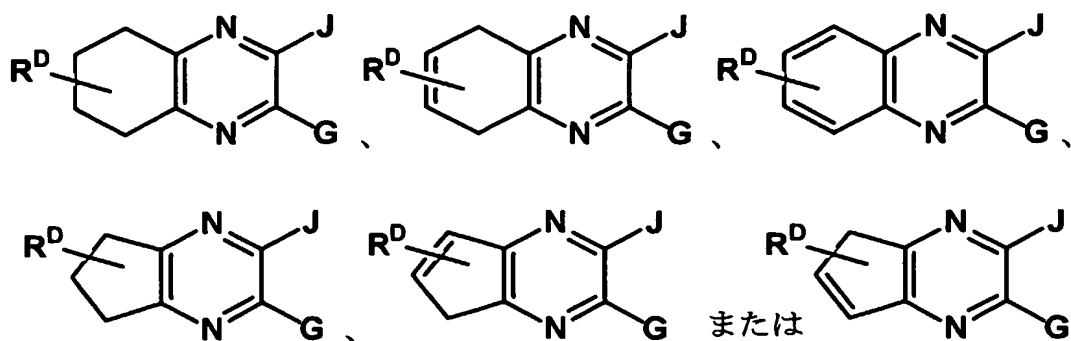
5. 複素環が、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子
および/または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三
環式複素環である前記4記載の化合物、



15 [式中、R^Dは環Dの置換基を表わし、Mは置換基を有していてもよい3～1
1員の単環または二環式環状基を表わす。]

である前記2記載の化合物、



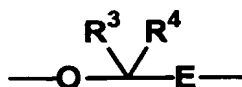


[式中、 R^D は前記6に記載したものと同一意味を表わす。]

である前記6記載の化合物、

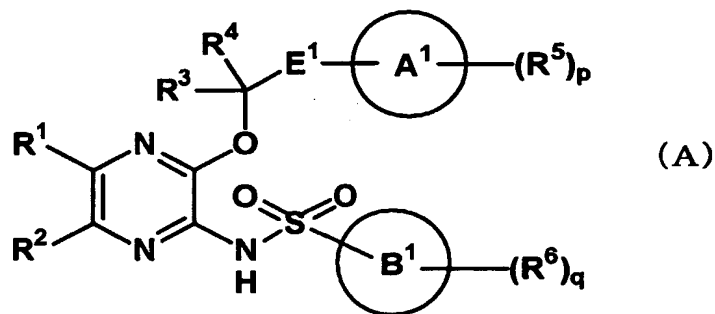
8. 環Aが、置換基を有していてもよい炭素環である前記1記載の化合物、
- 5 9. 環Aが、置換基を有していてもよい複素環である前記1記載の化合物、
10. 炭素環が、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環である前記8記載の化合物、
11. 複素環が、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または
- 10 三環式複素環である前記9記載の化合物、
12. 炭素環が、ベンゼン環またはナフタレン環である前記10記載の化合物、
13. 複素環が、ピリジン環、ピラゾール環、ジオキサインダン環またはベンゾジオキサン環である前記11記載の化合物、
- 15 14. 環Bが、置換基を有していてもよい炭素環である前記1記載の化合物、
15. 環Bが、置換基を有していてもよい複素環である前記1記載の化合物、
16. 炭素環が、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環である前記14記載の化合物、
17. 複素環が、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または
- 20 三環式複素環である前記15記載の化合物、

18. 炭素環が、C 3～8の単環式炭素環である前記16記載の化合物、
19. 複素環が、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環である前記17記載の化合物、
- 5 20. 炭素環が、ベンゼン環である前記18記載の化合物、
21. 複素環が、ピリジン環またはチオフェン環である前記19記載の化合物、
22. Jが、少なくとも一つの酸素原子を含む、主鎖の原子数1～8のスペーサーである前記1記載の化合物、
- 10 23. 酸素原子が環Dと結合する前記22記載の化合物、
24. Jが、



- [基中、R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素原子またはC 1～8アルキル基を表わし、Eは結合手または主鎖の原子数1～6のスペーサーを表わす。]
- 15 である前記22記載の化合物、
25. R³およびR⁴が、それぞれ独立して水素原子またはメチル基を表わす前記24記載の化合物、
26. Eが、結合手である前記24記載の化合物、
27. Eが、主鎖の原子数1～6のスペーサーである前記24記載の化合物、
- 20 28. Eが、C 1～4アルキレン基またはC 1～3アルキレンオキシ基である前記27記載の化合物、
29. Eが、メチレン基またはメチレンオキシ基である前記28記載の化合物、
30. Gが、少なくとも一つの窒素原子を含む、主鎖の原子数1～4のスペーサーである前記1記載の化合物、
- 25

31. Gが、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{T}2}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{T}2}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{COO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{NR}^{\text{T}2}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{W}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 、 $-\text{OCO}-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 、 $-\text{O}-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 、または $-\text{W}-\text{NR}^{\text{T}1}-$ [基中、Wは、置換基を有していてもよい二価の炭素数1～3の脂肪族炭化水素基を表わし、 $\text{R}^{\text{T}1}$ および $\text{R}^{\text{T}2}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよいC2～8アルケニル基、置換基を有していてもよいC2～8アルキニル基、または置換基を有していてもよい3～8員の環状基を表わす。] である前記30記載の化合物、
32. Gが $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ である前記31記載の化合物、
33. 化合物が、一般式 (A)



- [式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)C2～8アルケニル基、(4)C2～8アルキニル基、(5)ハロゲン原子、(6)シアノ基、(7)ニトロ基、(8) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、(9) $-\text{COOR}^9$ 、(10)Cyc1、または(11)(a) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、(b) $-\text{COOR}^9$ 、(c) $-\text{OR}^{10}$ 、(d) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、(e)ハロゲン原子、および(f)Cyc1から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、
- R^1 および R^2 は、一緒になって、C3～4アルキレン基、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$

- CH—CH₂—CH₂—を表わす。ただし、形成される炭素環は、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基によって置換されていてもよく（基中、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)Cyc 2、(6)—OR¹³、または(7)(a)—OR¹³、(b)—NR¹⁴R¹⁵、(c)—NR¹⁶COR¹⁷、(d)ハロゲン原子、(e)CF₃、および(f)Cyc 2から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わすか、
- 10 R⁷およびR⁸は、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環を表わす。ただし、前記複素環は、(a)C 1～8アルキル基、(b)ハロゲン原子、(c)水酸基、または(d)水酸基によって置換されたC 1～8アルキル基によって置換されていてもよく、
- 15 R¹³～R¹⁷は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)Cyc 1、または(6)Cyc 1によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、
- 20 R⁹～R¹²は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)Cyc 1、または(6)Cyc 1によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、
- Cyc 1は、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環を表わす。た
- 25

だし、C y c 1 は、1～5 個の R^{18} によって置換されていてもよく、

- R^{18} は、(1)C 1～8 アルキル基、(2)C 2～8 アルケニル基、(3)C 2～8 アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)トリフルオロメチル基、(8)トリフルオロメトキシ基、(9)–OR¹⁹、(10)–SR²⁰、(11)–NR²¹R²²、(12)–COR²³、(13)–COOR²⁴、(14)–NR²⁵COR²⁶、(15)–CONR²⁷R²⁸、(16)C y c 2、または(17)(a)ハロゲン原子、(b)シアノ基、(c)ニトロ基、(d)トリフルオロメチル基、(e)トリフルオロメトキシ基、(f)–OR¹⁹、(g)–SR²⁰、(h)–NR²¹R²²、(i)–COR²³、(j)–COOR²⁴、(k)–NR²⁵COR²⁶、(l)–CONR²⁷R²⁸、および(m)C y c 2 から任意に選ばれる 1～5 個の基によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基または C 2～8 アルキニル基を表わし、

- $R^{19} \sim R^{28}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8 アルキル基、(3)C 2～8 アルケニル基、(4)C 2～8 アルキニル基、(5)C y c 2、または(6)C y c 2 によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基または C 2～8 アルキニル基を表わし、

C y c 2 は、C 3～8 の単環式炭素環またはヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環を表わす。ただし、C y c 2 は、1～5 個の R^{29} によって置換されていてもよく、

- R^{29} は、(1)C 1～8 アルキル基、(2)C 2～8 アルケニル基、(3)C 2～8 アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)水酸基、(8)トリフルオロメチル基、(9)トリフルオロメトキシ基、または(10)–OR¹⁰⁰ を表わし、

R^{100} は、C 1～8 アルキル基を表わす。)、

- R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子または C 1～8 アルキル基を表わし、

E^1 は結合手またはC 1～6 アルキレン基を表わす。ただし、前記アルキレン基の炭素原子は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{30}-$ によって置換されていてもよく、

R^{30} は、(1)C 1～8 アルキル基、(2)C 2～8 アルケニル基、(3)C 2～8 アルキニル基、(4)フェニル基、または(5)フェニル基によって置換されたC 1～8 アルキル基を表わし、

環 A^1 は、C 3～15 の単環、二環または三環式炭素環またはヘテロ原子として1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または1～2 個の硫黄原子を含む3～15 員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

10 R^5 は、(1)C 1～8 アルキル基、(2)C 2～8 アルケニル基、(3)C 2～8 アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)トリフルオロメチル基、(8)トリフルオロメトキシ基、(9) $-OR^{31}$ 、(10) $-NR^{32}R^{33}$ 、(11) $-NR^{34}COR^{35}$ 、(12)Cyc 3、または(13)(a)ハロゲン原子、(b)シアノ基、(c)ニトロ基、(d)トリフルオロメチル基、(e)トリフルオロメトキシ基、(f) $-O$
15 R^{31} 、(g) $-NR^{32}R^{33}$ 、(h) $-NR^{34}COR^{35}$ 、および(i)Cyc 3から任意に選ばれる1～5 個の基によって置換されたC 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基またはC 2～8 アルキニル基を表わし、

$R^{31} \sim R^{35}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8 アルキル基、(3)C 2～8 アルケニル基、(4)C 2～8 アルキニル基、(5)Cyc 3、または
20 (6)(a)Cyc 3、(b) $-OR^{36}$ 、および(c) $-NR^{37}R^{38}$ から任意に選ばれる基1～5 個によって置換されたC 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基またはC 2～8 アルキニル基を表わし、

$R^{36} \sim R^{38}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8 アルキル基、(3) $-OR^{39}$ 、または(4) $-NR^{40}R^{41}$ を表わし、

25 $R^{39} \sim R^{41}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～8 アルキル基を表わし、

Cyc 3はC 3～8の単環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環を表わし、

5 環B¹は、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

R⁶は、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)トリフルオロメチル基、(8)トリフルオロメトキシ基、(9)－OR⁴²、(10)－NR⁴³R⁴⁴、(11)
 10 －SR¹⁰¹、(12)－SO₂R¹⁰²、(13)－COR¹⁰³、(14)－COOR¹⁰⁴、(15) Cyc 2、または(16)(a)－COOR¹⁰⁴、(b)－NR¹⁰⁵COR¹⁰⁶、および(c) Cyc 2から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

R⁴²～R⁴⁴、R¹⁰¹～R¹⁰⁶は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1
 15 ～8アルキル基、(3)Cyc 2、(4)－COR¹⁰⁷、または(5)1～5個のハロゲン原子によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

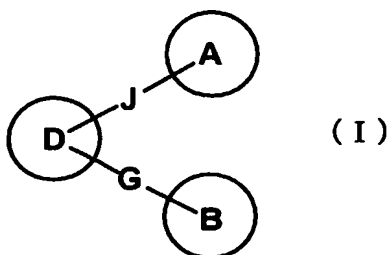
R¹⁰⁷は、C 1～8アルキル基を表わし、

pおよびqはそれぞれ独立して、0または1～5の整数を表わす。]

である前記1記載の化合物、

20 34. 前記1記載の化合物のプロドラッグ、

35. 一般式(I)



[式中、環A、環B、および環Dはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を表わし、Jは結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わし、Gは結合手または主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わす。]

で示される化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、

- 5 36. ケモカイン受容体拮抗剤である前記35記載の医薬組成物、
37. ケモカイン受容体がCCR4である前記36記載の医薬組成物、
38. CCR4介在性疾患の予防および／または治療剤である前記37記載の医薬組成物、
39. CCR4介在性疾患が炎症・アレルギー性疾患、代謝・内分泌系疾患、
- 10 癌疾患または感染症である前記38記載の医薬組成物、
40. CCR4介在性疾患が炎症・アレルギー性疾患である前記39記載の医薬組成物、
41. 炎症・アレルギー性疾患が呼吸器系疾患または皮膚疾患である前記40記載の医薬組成物、
- 15 42. 呼吸器系疾患が喘息である前記41記載の医薬組成物、
43. 皮膚疾患が、アトピー性皮膚炎である前記41記載の医薬組成物、
44. 前記1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与すること
を特徴とする、哺乳動物におけるCCR4介在性疾患の予防および／または
治療方法、
- 20 45. CCR4介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための前
記1記載の化合物またはその塩の使用、
46. 前記1記載の化合物またはその塩を有効成分とするCCR4介在性疾
患の予防および／または治療剤と、気管支拡張薬、ステロイド薬、非ステロ
イド系抗炎症薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害
- 25 薬、免疫抑制薬、抗アレルギー薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミ
ン薬、代謝促進作用薬および／またはケモカイン阻害薬から選ばれる1種ま

たは2種以上の医薬とからなる医薬組成物、

47. エフェクター細胞の機能阻害剤である前記35記載の医薬組成物、

48. 細胞遊走機能阻害剤である前記47記載の医薬組成物、

49. TNF α 調節作用剤である前記35記載の医薬組成物等に関する。

- 5 本明細書中、環A、環Bおよび環Dで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば炭素環または複素環等が挙げられる。

- 炭素環としては、例えば「C3～15の単環、二環または三環式炭素環」等が挙げられる。ここで「C3～15の単環、二環または三環式炭素環」に
10 は、C3～15の単環、二環または三環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。

- 「C3～15の単環、二環または三環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブ
15 タン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、
20 ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アント
25 ラセン環等が挙げられ、「スピロ結合した二環式炭素環」としては、例えば、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウン

デカン環等が挙げられ、「架橋した二環式炭素環」としては、例えば、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター 2-エン、ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、
5 ビシクロ [2. 2. 2] オクター 2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。これらのうち、「C 3～15 の単環、二環または三環式芳香族炭素環」としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。

複素環としては、例えば「ヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2
10 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環または三環式複素環」等が挙げられる。ここで「ヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環または三環式複素環」には、ヘテロ原子として
15 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環または三環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環が含まれる。

「ヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環または三環式不飽和
20 複素環、その一部または全部が飽和されている複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、
25 オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、イ

- ンドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、

- テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、
- 5 ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、
- 10 テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジ
- 15 ヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パー
- 20 ヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジ
- 25 ヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベ

ンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピラジン、5H-シクロペンタ [b] ピラジン、イミダゾ [2, '1-b] [1, 3] チアゾール環等が挙げられ、「スピロ結合した二環式複素環」としては、例えば、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン、オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5. 5] ウンデカン環等が挙げられ、「架橋した二環式複素環」としては、例えば、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン環等が挙げられる。

これらのうち、「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリ

- アゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、
 ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チア
 ザール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、
 インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチ
 5 オフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、
 プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリ
 ン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾ
 ール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カル
 バゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジ
 10 ベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等
 が挙げられる。

環Aおよび環Bで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」におけ
 る「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。前記「置換基」として
 は、例えば以下に例示する置換基等が挙げられる。

- 15 前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、
 例えば、(1)下記第一群から選択される置換基、(2)下記第二群から選択される
 置換基、(3)置換基を有していてもよい3～15員の環状基、(4)置換されてい
 てもよいカルバモイル基、(5)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基等
 が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～10個、好ましく
 20 は1～5個、より好ましくは1～3個置換していてもよい。

<第一群>

(1)ハロゲン原子(塩素、臭素、フッ素、ヨウ素)、(2)シアノ基、(3)ニトロ基、
 (4)トリフルオロメチル基、(5)トリフルオロメトキシ基、(6)オキソ基、(7)チオ
 キソ基

25 <第二群>

(1)-OR^{a1}基、(2)-NR^{a1}R^{a2}基、(3)-NR^{a1}COR^{a2}基、(4)-COOR^{a1}

- 基、(5)-SR^{a1}基、(6)-SOR^{a1}基、(7)-SO₂R^{a1}基、(8)-COR^{a1}基
[基中、R^{a1}、R^{a2}はそれぞれ独立して、(a)水素原子、(b)置換基を有してい
てもよい脂肪族炭化水素基、または(c)置換基を有していてもよい3～15員
の環状基を表わす。また、本群から複数の置換基が選択される場合には、複
5 数のR^{a1}、または複数のR^{a2}はそれぞれ同じでも異なっても構わない。]

- ここで、R^{a1}、R^{a2}で表わされる「置換基を有していてもよい脂肪族炭化
水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば「直鎖状または分
枝状の脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。「直鎖状または分枝状の脂肪族
炭化水素基」としては、例えば「炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」等が挙
10 げられ、「炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」としては、例えばC1～8ア
ルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基等が挙げられる。

- C1～8アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソ
プロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘ
プチル、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。
15 C2～8アルケニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、
ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペント
ジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリ
エニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等
が挙げられる。

- 20 C2～8アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニ
ル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペ
ンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサ
トリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体
基等が挙げられる。

- 25 R^{a1}、R^{a2}で表わされる「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」
における「置換基」としては、例えば、(1)前記第一群から選択される置換基、

(2)下記第三群から選択される置換基、(3)置換基を有していてもよい3～15員の環状基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

<第三群>

5 (1)－OR^{b1}基、(2)－NR^{b1}R^{b2}基

[基中、R^{b1}、R^{b2}は、それぞれ独立して(a)水素原子、(b)水酸基、(c)アミノ基、(d)C1～8アルキル基（前記と同じ意味を表わす）、(e)C1～8アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体基等）、(f)一置換または二置換のC1～8アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基等）、(g)「一置換または二置換のC1～8アルキルアミノ基」で置換されたC1～8アルキル基（C1～8アルキル基は前記と同じ意味を表わす）、(h)「一置換または二置換のC1～8アルキルアミノ基」で置換されたC1～8アルコキシ基（C1～8アルコキシ基は前記と同じ意味を表わす）を表わす。また本群から複数の置換基が選択される場合には、複数のR^{b1}、または複数のR^{b2}はそれぞれ同じでも異なっても構わない。]

本明細書中、「置換基を有していてもよい3～15員の環状基」における「3～15員の環状基」としては、例えば前記「C3～15の単環、二環または三環式炭素環」、「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい3～15員の環状基」における「置換基」としては、例えば、(1)前記第一群から選択される置換基、(2)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(3)下記第四群から選択される置換基、(4)置換基を有していてもよい3～8員の環状基等が挙げられ、これら任意の置換基は

置換可能な位置に1～10個、好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個置換していてもよい。ここで「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば前記「炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、(1)前記第一群から選択される置換基、(2)下記第四群から選択される置換基、(3)置換基を有していてもよい3～8員の環状基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

<第四群>

- 10 (1)－OR^{c1}基、(2)－SR^{c1}基、(3)－NR^{c1}R^{c2}基、(4)－COR^{c1}基、(5)－COOR^{c1}基、(6)－NR^{c1}COR^{c2}基、(7)－CONR^{c1}R^{c2}基、(8)－SOR^{c1}基、(9)－SO₂R^{c1}基

[基中、R^{c1}、R^{c2}はそれぞれ独立して、(a)水素原子、(b)置換基を有していてもよい3～8員の環状基、または(c)置換基を有していてもよい3～8員の環状基によって置換されていてもよい脂肪族炭化水素基を表わす。また本群から複数の置換基が選択される場合には、複数のR^{c1}、または複数のR^{c2}はそれぞれ同じでも異なっても構わない。]

ここで、R^{c1}、R^{c2}で表わされる「置換基を有していてもよい3～8員の環状基によって置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば前記「炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよい3～8員の環状基」における「3～8員の環状基」としては、例えば「C3～8の単環式炭素環」、「3～8員の単環式複素環」等が挙げられる。ここで「C3～8の単環式炭素環」には、C3～8の単環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。

「C 3～8の単環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。これらのうち、「C 3～8の単環式芳香族炭素環」としては、例えばベンゼン環等が挙げられる。

また、「3～8員の単環式複素環」としては、例えば「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環」等が挙げられる。ここで「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環」には、ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。

「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラ

ゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。これらのうち、「ヘテロ

原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式芳香族複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい3～8員の環状基」における「置換基」としては、例えば、(1)前記第一群から選択される置換基、(2)C1～8アルキル基（前記と同じ意味を表わす）、(3)C2～8アルケニル基（前記と同じ意味を表わす）、(4)C2～8アルキニル基（前記と同じ意味を表わす）、(5)水酸基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

環Aおよび環Bで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としての、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基の他、N-モノ置換カルバモイル基およびN, N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、「N, N-ジ置換カルバモイル基」は窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味する。カルバモイル基の置換基としては、例えば、(1)前記「置換基を有していてもよい3～15員の環状基」、(2)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(3)保護されていてもよい水酸基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～2個置換していてもよい。また、「N, N-ジ置換カルバモイル基」におけるカルバモイル基の置換基は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、(4)置換基を有していてもよい3～8員の含窒素複素環を形成してもよい。

ここで「保護されていてもよい水酸基」としては、水酸基の他、保護され

た水酸基が挙げられる。「保護された水酸基」における「保護基」としては、例えば、(1)置換基を有していてもよいC 1～8アルキル基（C 1～8アルキル基は前記と同じ意味を表わす）、(2)置換基を有していてもよいC 2～8アルケニル基（C 2～8アルケニル基は前記と同じ意味を表わす）、(3)置換基を有していてもよいC 2～8アルキニル基（C 2～8アルキニル基は前記と同じ意味を表わす）、(4)前記「置換基を有していてもよい3～15員の環状基」等が挙げられ、ここで「置換基を有していてもよいC 1～8アルキル基」、「置換基を有していてもよいC 2～8アルケニル基」、「置換基を有していてもよいC 2～8アルキニル基」における「置換基」としては、例えば、(1)前記「置換基を有していてもよい3～15員の環状基」、(2)前記第一群から選択される置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

また、「N-モノ置換カルバモイル基」および「N, N-ジ置換カルバモイル基」の置換基としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば前記「炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、(1)前記第一群から選択される置換基、(2)前記「置換基を有していてもよい3～15員の環状基」、(3)前記第二群から選択される置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

本明細書中、「置換基を有していてもよい3～8員の含窒素複素環」における「3～8員の含窒素複素環」としては、例えば「ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環」等が挙げられる。ここで「ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および

／または0～1個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環」には、ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含む3～8員の単環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。「ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含む3～8員の単環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、

テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。これらのうち、「ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含む3～8員の単環式芳香族複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等が挙げられる。

ここで「置換基を有していてもよい3～8員の含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、(1)前記第一群から選択される置換基、(2)水酸基、(3)1～8個の水酸基で置換されていてもよいC1～8アルキル基（C1～8アルキル基は前記と同じ意味を表わす）等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

環Aおよび環Bで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としての、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば前記「炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、(1)前記第一群から選択される置換基、(2)前記「置換基を有していてもよい3～15員の環状基」、(3)前記「置換されていてもよいカルバモイル基」、(4)前記第二群から選択される置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

環Dで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。「置換基」としては、例えばR^Dで表わされる置換基等が挙げられる。

5 R^Dで表わされる「環Dの置換基」としては、例えば、前記環Aおよび環Bで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示した置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～10個、好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個置換していてもよい。

10 Gで表わされる「主鎖の原子数1～4のスペーサー」は、主鎖の原子が1～4個連なっている間隔を意味する。ここで「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。

「主鎖の原子数1～4のスペーサー」としては、例えば-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、置換基を有していてもよい窒素原子、置換
15 基を有していてもよい二価の炭素数1～4の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式炭素環基、および置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式複素環基から任意に選択される1～4個からなる、主鎖の原子が1～4個連なっている二価基等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい窒素原子」としては、-NH-の他、「-NH
20 -」基中の水素原子が任意に、(1)置換基を有していてもよいC1～8アルキル基（C1～8アルキル基は前記と同じ意味を表わす）、(2)置換基を有していてもよいC2～8アルケニル基（C2～8アルケニル基は前記と同じ意味を表わす）、(3)置換基を有していてもよいC2～8アルキニル基（C2～8アルキニル基は前記と同じ意味を表わす）、(4)前記「置換基を有していても
25 よい3～8員の環状基」等に置換したものを表わす。ここで「置換基を有していてもよい窒素原子」における「置換基」としての、「置換基を有してい

てもよいC 1～8アルキル基」、「置換基を有していてもよいC 2～8アルケニル基」、「置換基を有していてもよいC 2～8アルキニル基」における「置換基」としては、例えば、(a)水酸基、(b)前記「置換基を有していてもよい3～8員の環状基」等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～4の脂肪族炭化水素基」における「二価の炭素数1～4の脂肪族炭化水素基」としては、例えばC 1～4アルキレン基（例えば $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 等）、C 2～4アルケニレン基（例えば $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 等）、C 2～4アルキニレン基（例えば $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 等）等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～4の脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、(1) C 1～8アルキル基（前記と同じ意味を表わす）、(2) C 1～8アルコキシ基（前記と同じ意味を表わす）、(3)ハロゲン原子（前記と同じ意味を表わす）、(4)水酸基、(5)オキシ基、(6)チオキシ基、(7)アミノ基、(8) $=\text{N}-\text{OR}^n$ 基〔基中、 R^n は水素原子または前記「置換基を有していてもよい窒素原子」における「置換基」と同じ意味を表わす。〕等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個、好ましくは1～2個置換していてもよい。

また、「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式炭素環基」における「二価の3～8員の単環式炭素環基」としては、例えば前記「C 3～8の単環式炭素環」として例示した環から任意の2個の水素原子を除いてできる二価基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式炭素環基」における「置換基」としては、例えば前記「置換基を有し

ていてもよい3～8員の環状基」における「置換基」として例示したもの等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

- 「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式複素環基」における
- 5 「二価の3～8員の単環式複素環基」としては、例えば前記「3～8員の単環式複素環」として例示した環から任意の2個の水素原子を除いてできる二価基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式複素環基」における「置換基」としては、例えば前記「置換基を有していてもよい3～8員の環状基」における「置換基」として例示したもの等が挙げ
- 10 られ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個置換していてもよい。

- 「少なくとも一つの窒素原子を含む、主鎖の原子数1～4のスペーサー」としては、前記「主鎖の原子数1～4のスペーサー」のうち、基中に前記「置換基を有していてもよい窒素原子」を1個以上含む二価基を表わし、「置換
- 15 基を有していてもよい窒素原子」を2個以上含む場合、各窒素原子の置換基は同じであっても、異なってもよい。「少なくとも一つの窒素原子を含む、主鎖の原子数1～4のスペーサー」として、好ましくは、例えば、 $-NR^{T1}-$ 、 $-NR^{T1}-SO_2-$ 、 $-NR^{T1}-CO-$ 、 $-NR^{T1}-CO-NR^{T2}-$ 、 $-NR^{T1}-SO_2-NR^{T2}-$ 、 $-NR^{T1}-COO-$ 、 $-NR^{T1}-O-$ 、
- 20 $-NR^{T1}-NR^{T2}-$ 、 $-NR^{T1}-W-$ 、 $-SO_2-NR^{T1}-$ 、 $-CO-NR^{T1}-$ 、 $-OCO-NR^{T1}-$ 、 $-O-NR^{T1}-$ 、 $-W-NR^{T1}-$ [基中、Wは「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～3の脂肪族炭化水素基」を表わし、 R^{T1} および R^{T2} はそれぞれ独立して水素原子または前記「置換基を有していてもよい窒素原子」における置換基と同じ意味を表わす。]等が挙げられる。
- 25 ここで、Wで表わされる「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～3の脂肪族炭化水素基」における「二価の炭素数1～3の脂肪族炭化水素基」と

- しては、前記「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～4の脂肪族炭化水素基」として例示したもののうち、C1～3アルキレン基（例えば $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 等）、C2～3アルケニレン基（例えば $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 等）、
- 5 C2～3アルキニレン基（例えば $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 等）を表わす。また、「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～3の脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、前記「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～4の脂肪族炭化水素基」における「置換基」と同じ意味を表わす。
- 10 Jで表わされる「主鎖の原子数1～8のスペーサー」は、主鎖の原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで「主鎖の原子数」は、前記「主鎖の原子数1～4のスペーサー」と同様に、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1, 4-フェニレンの原子数を4個、1, 3-フェニレンの原子数を3個として数える。
- 15 「主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、例えば $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、前記「置換基を有していてもよい窒素原子」、置換基を有していてもよい二価の炭素数1～8の脂肪族炭化水素基、前記「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式炭素環基」、および前記「置換基を有していてもよい二価の3～8員の単環式複素環基」から任意に選択
- 20 される1～8個からなる、主鎖の原子が1～8個連なっている二価基等が挙げられる。
- ここで「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」における「二価の炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」としては、例えばC1～8アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等）、C2～8アルケニレン基（例えば、エテニレン、プロペニレン、

ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン等)、C 2～8アルキニレン基(例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン等)等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～8の脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば前記「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～4の脂肪族炭化水素基」における「置換基」として例示したもの等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～10個、好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個置換していてもよい。

「少なくとも一つの酸素原子を含む、主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、前記「主鎖の原子数1～8のスペーサー」のうち、基中に—O—を1個以上含む二価基を表わす。「少なくとも一つの酸素原子を含む、主鎖の原子数1～8のスペーサー」として、好ましくは、例えば酸素原子が環Dと結合するもの等である。

Eで表わされる「主鎖の原子数1～6のスペーサー」としては、前記「主鎖の原子数1～8のスペーサー」のうち、主鎖の原子が1～6個連なっているものが挙げられる。Eで表わされる「主鎖の原子数1～6のスペーサー」として、好ましくは、例えば「置換基を有していてもよいC 1～6アルキレン基」、「置換基を有していてもよいC 1～5アルキレンオキシ基」等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよいC 1～6アルキレン基」、「置換基を有していてもよいC 1～5アルキレンオキシ基」における「置換基」としては、例えば前記「置換基を有していてもよい二価の炭素数1～4の脂肪族炭化水素基」における「置換基」として例示したもの等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～8個、好ましくは1～5個、より

好ましくは1～3個置換していてもよい。

C 1～6アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

- 5 C 1～5アルキレンオキシ基としては、メチレンオキシ、エチレンオキシ、トリメチレンオキシ、テトラメチレンオキシ、ペンタメチレンオキシ基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

C 1～4アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

- 10 C 1～3アルキレンオキシ基としては、メチレンオキシ、エチレンオキシ、トリメチレンオキシ基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

- Mで表わされる「置換基を有していてもよい3～11員の単環または二環式環状基」における「3～11員の単環または二環式環状基」としては、例えば「C 3～11の単環または二環式炭素環」、「ヘテロ原子として1～2
15 個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～11員の単環または二環式複素環」等が挙げられる。ここで「C 3～11の単環または二環式炭素環」には、C 3～11の単環または二環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。「C 3～11の単環ま
20 たは二環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジ
25 エン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、

ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン環等が挙げられ、「スピロ結合した二環式炭素環」としては、例えば、スピロ〔4. 4〕ノナン、スピロ〔4. 5〕デカン、スピロ〔5. 5〕ウンデカン環等が挙げられ、「架橋した二環式炭素環」としては、例えば、
5 ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプター2-エン、ビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプタン、ビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプター2-エン、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。これらのうち、「C 3～11の単環または二環式芳香族炭素環」としては、例えば、
10 ベンゼン、アズレン、ナフタレン環等が挙げられる。

また、「ヘテロ原子として1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～11員の単環または二環式複素環」には、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～11員の単環または二環式不飽和
15 複素環、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環が含まれる。「ヘテロ原子として1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～11員の単環または二環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、
20 ー、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、
25 イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、

- ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、

- パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、
インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフ
ラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロ
ベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオ
5 フェン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒ
ドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロ
キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロ
イソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロ
フタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒド
10 ロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パー
ヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パー
ヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒ
ドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒド
ロベンゾチアジン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサ
15 ゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒド
ロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾア
ゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラ
ヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピ
ン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオ
20 ラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾ
ジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられ、「スピロ結合した二環式複素
環」としては、例えば、アザスピロ〔4. 4〕ノナン、オキサザスピロ〔4.
4〕ノナン、ジオキサスピロ〔4. 4〕ノナン、アザスピロ〔4. 5〕デカ
ン、チアスピロ〔4. 5〕デカン、ジチアスピロ〔4. 5〕デカン、ジオキ
25 サスピロ〔4. 5〕デカン、オキサザスピロ〔4. 5〕デカン、アザスピロ
〔5. 5〕ウンデカン、オキサスピロ〔5. 5〕ウンデカン、ジオキサスピ

ロ [5. 5] ウンデカン環等が、「架橋した二環式複素環」としては、例えば、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン環等が挙げられる。これらのうち、「ヘテロ原子として1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～11員の単環または二環式芳香族複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール環等が挙げられる。

ここで、Mで表わされる「置換基を有していてもよい3～11員の単環または二環式環状基」における「置換基」としては、例えば前記R^Dで表わされる置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～10個、好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個置換していてもよい。

一般式 (A) において、ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環には、ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および／または0～1個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール、その一部または全部飽和されていてもよい複素環アリールが含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラ

ゾール、ピラゾール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、

5 ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒ

10 ドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、

15 テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ

20 ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

一般式 (A) において、C 3～15 の単環、二環または三環式炭素環には、

25 C 3～15 の単環、二環または三環式炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環アリールが含まれる。例えば、シクロプロパン、シ

- クロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。

- 一般式 (A) において、ヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環または三環式複素環には、ヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む 3～15 員の単環、二環または三環式複素環アリール、その一部または全部飽和されていてもよい複素環アリールが含まれる。

- ヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～15 員の単環、二環または三環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラ

- ン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチア
ナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、
フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シン
ノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ク
5 ロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、
ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピ
ン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾト
リアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジ
ベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノ
10 キサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナン
トロリン、ペリミジン環等が挙げられる。さらに、ヘテロ原子として1～4
個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含
む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式複素環
アリールとしては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジ
15 ン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テト
ラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、
テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラ
ジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒ
ドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒド
20 ロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼ
ピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピ
ン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒ
ドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキ
セピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、
25 テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、
ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロ

- オキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイ
ソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、
ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロ
イソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒ
5 ドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラ
ヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テ
トラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジア
ジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキ
サゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パ
ーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジ
10 アゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、
ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、
テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、
テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チ
15 オモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベン
ゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒド
ロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフ
エン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、
ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テト
20 ラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒ
ドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラ
ヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラ
ヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テ
トラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、
25 テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ
トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒ

ドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジ
ヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン
ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、
パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベ
5 ンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、
ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオ
キサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒド
ロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒド
ロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テ
10 トラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒド
ロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサ
ン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマ
ン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

一般式 (A) において、C 3～8 の単環式炭素環には、C 3～8 の単環式
15 炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環アリールが含
まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロ
ヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキ
セン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキ
サジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン環等が挙げ
20 られる。

一般式 (A) において、ヘテロ原子として、1～4 個の窒素原子、1～2
個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複
素環には、ヘテロ原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子およ
び／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環アリール、そ
25 の一部または全部飽和されていてもよい複素環アリールが含まれる。ヘテロ
原子として 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2

- 個の硫黄原子を含む 3 ～ 15 員の単環、二環または三環式複素環アリアルとして、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン環等が挙げられる。さらに、ヘテロ原子として 1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または 1 ～ 2 個の硫黄原子を含む、一部または全部飽和された 3 ～ 8 員の単環式複素環アリアルとしては、例えば、
- 5 アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ペペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロ
- 15 ピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラ
- 20 ン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロ
- 25 イソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロ

- イソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、
- 5 テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パー
- 10 ヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。

C 3～4 アルキレン基としては、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

- 15 本明細書中、エフェクター細胞とは、T細胞であって、ナイーブT細胞でないものを全て包含する。ここで、ナイーブT細胞とは、抗原刺激を受けたことが無いT細胞を表わす。エフェクター細胞としては、例えばRA陰性および／またはRO陽性であるT細胞等が挙げられ、「RA陰性および／またはRO陽性であるT細胞」としては、例えばTh1細胞、Th2細胞、細胞
- 20 傷害性T細胞（CTL）、セントラルメモリーT細胞（TCM）、エフェクターメモリーT細胞（TEM）等が挙げられる。ここで、RAおよびROは細胞表面抗原を表わし、ここで用いられる用語「陰性」は、表面抗原が検出できないことを意味し、また「陽性」は表面抗原が検出できることを意味する。ここで表面抗原の検出に用いる方法としては、現在までに知られている
- 25 表面抗原の検出方法を全て含む。例えば、当業者が蛋白質の検出に用いる公知の技術（例えばフローサイトメトリー（FACS）、免疫染色、ウェスタ

ンプロット、蛍光抗体法等)、またはこれらと同等の技術等が挙げられる。

また、TCMおよびTEMは、文献(Nature, 1999 Oct 14; 401 (6754): 708-12.)に記載の方法により定義されたものである。本発明において、エフェクター細胞として好ましくは、CCR4を発現するエフェクター細胞、すなわちC

5 CCR4陽性エフェクター細胞である。

本明細書中、エフェクター細胞の機能は、CCR4が関与するエフェクター細胞の機能を全て包含する。CCR4が関与するエフェクター細胞の機能としては、例えば細胞遊走、血管壁透過能の亢進、組織への浸潤、組織への集積、液性因子の放出、細胞表面抗原の発現等が挙げられる。

10 本明細書中、TNF α 調節作用とは、生体内のTNF α 量を調節する作用、好ましくは組織中または血中のTNF α 量を低減させる作用を表わす。より具体的には、組織中または血中TNF α 量が増加することが知られている種々の疾患等において、組織中または血中のTNF α 量を低減させる作用を表わす。

15 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基等には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、
20 S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

[塩]

25 一般式(I)で示される化合物の塩には、非毒性塩や薬理学的に許容される塩等すべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性の

- ものが好ましい。一般式 (I) で示される化合物の適当な塩として、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩〔無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等〕が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩や薬理学的に許容される塩に変換される。
- さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式 (I) で示される化合物の窒素原子が、 R^+ 基（ R^+ 基は、C1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。）によって四級化されたものを表わす。
- また塩には、N-オキシドも含まれる。本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式 (I) で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻「分子設計」163～198 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) で

示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式 (I) で示される化合物は同位元素 (例えば³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I 等) 等で標識されていてもよい。

- 本発明の一般式 (I) において、環A、環B、環D、J、G、R^D、Rⁿ、
5 Eが表わすそれぞれの定義はいずれも好ましい。以下に好ましい基、および好ましい環を列記するが、ここで用いられる記号は全て前記と同じ意味を表わす。

- 環Aで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、例えば炭素環、複素環等であり、より好ましくは、例えば
10 「C 3～15の単環、二環または三環式炭素環」、「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」等であり、特に好ましくは、例えば、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピラゾール、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、シクロプロパン、シクロペンタン、シクロヘキサ
15 サン、フラン、チオフェン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン-1-オキシド、1-メチルピリジニウム環等である。とりわけ好ましくは、例えば、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピラゾール、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン環等が挙げられる。

- 環Aで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として好ましくは、例えばハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、-OR^{a1}基、-NR^{a1}R^{a2}基、置換基を有していてもよい3～15員の環状基等であり、より好ましくは、例えば
20 ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC 1～8アルキル基、水酸基、アミノ基、-NR^{b1}R^{b2}基で置換されていてもよい-O-(C 1～8アルキル)基等であり、特に好ましくは、例えばハロゲン原子、置換基を有していてもよいC 1～4アルキル基、水酸基、アミノ基、-NR^{b1}R^{b2}基で置換されて

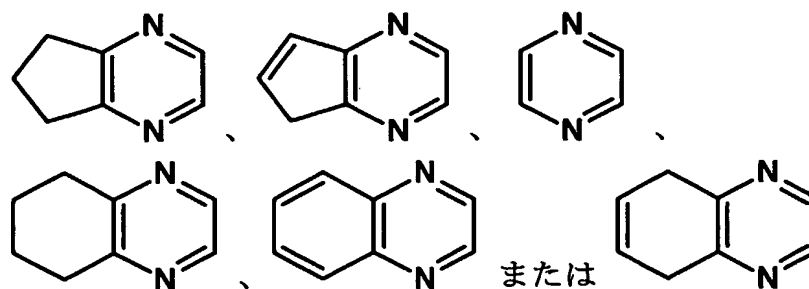
いてもよい—O—（C 1～4アルキル）基等である。とりわけ好ましくは、例えばフッ素原子、塩素原子、メチル基、水酸基、メトキシ基、2-ジメチルアミノエチルオキシ基またはアミノ基等が挙げられる。

- 環Bで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」
- 5 として好ましくは、例えば炭素環、複素環等であり、より好ましくは、例えば「C 3～15の単環、二環または三環式炭素環」、「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」等である。具体的には、例えば、ベンゼン、ピリジン、チオフェン、ナフタレン、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、チアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチオフェン、イミダゾール、ベンゾフラザン、フラン、ベンゾピラン環等が挙げ
- 10 られる。「C 3～15の単環、二環または三環式炭素環」、「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」のうち、特に好
- 15 ましくは、例えば「C 3～8の単環式炭素環」、「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環」等であり、中でも「C 3～8の単環式芳香族炭素環」、「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式芳香族複素環」等が
- 20 好ましい。具体的には、例えば、ベンゼン、ピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、チアゾール環等がより好ましい。とりわけ好ましくは、例えば、ベンゼン、ピリジン、チオフェン環等である。

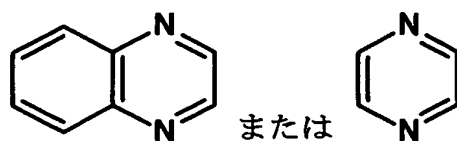
- 環Bで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」
- として好ましくは、例えば第一群から選択される置換基、置換基を有して
- 25 いてもよい脂肪族炭化水素基、第二群から選択される置換基、置換されていて
- もよいカルバモイル基等が挙げられ、より好ましくは、例えば置換基を有し

ていてもよい脂肪族炭化水素基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、 $-OR^{a1}$ 基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 基、 $-SO_2R^{a1}$ 基、 $-SR^{a1}$ 基、 $-COOR^{a1}$ 基、 $-COR^{a1}$ 基等であり、特に好ましくは、例えばC 1～8アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基等である。とりわけ、例えばメチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基等が好ましい。

環Dで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、例えば炭素環、複素環等であり、より好ましくは、例えば「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」等であり、特に好ましくは、例えば「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環」等である。「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環」として好ましくは、例えば「ヘテロ原子として1～4個の窒素原子を含む3～10員の単環または二環式複素環」等であり、特に好ましくは、例えば



等である。とりわけ好ましくは、例えば



等が挙げられる。

- 環Dで表わされる「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として好ましくは、例えば置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 基、置換基を有していてもよい3～15員の環状基等であり、より好ましくは、例えばC1～8アルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基または置換基を有していてもよいC3～10の単環または二環式炭素環等である。特に好ましくは、例えばメチル基、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基または置換基を有していてもよいベンゼン環等が挙げられる。

- Gとして好ましくは、例えば主鎖の原子数1～4のスペーサー等であり、より好ましくは、例えば少なくとも一つの窒素原子を含む、主鎖の原子数1～4のスペーサー等であり、特に好ましくは、例えば $-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{T}2}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{T}2}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{COO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{NR}^{\text{T}2}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{W}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 、 $-\text{OCO}-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 、 $-\text{O}-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 、 $-\text{W}-\text{NR}^{\text{T}1}-$ 等である。なかでも、 $-\text{NR}^{\text{T}1}-\text{SO}_2-$ （基中、窒素原子が環Dに、硫黄原子が環Bに結合しているものとする。）が好ましく、とりわけ、例えば $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ （基中、窒素原子が環Dに、硫黄原子が環Bに結合しているものとする。）等が好ましい。

Jとして好ましくは、例えば主鎖の原子数1～8のスペーサー等であり、より好ましくは、例えば少なくとも一つの酸素原子を含む、主鎖の原子数1～8のスペーサー等であり、特に好ましくは、例えば酸素原子が環Dと結合するもの等である。より具体的には、例えば



[基中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。]

- 等が好ましく、ここで R^3 および R^4 として好ましくは、例えば水素原子、またはメチル基等であり、Eとして好ましくは、例えば結合手、C 1～6アルキレン基、またはC 1～5アルキレンオキシ等であり、より好ましくは、例えば結合手、C 1～4アルキレン基、C 1～3アルキレンオキシ基等であり、Eとして特に好ましくは、例えば結合手、メチレン基、またはメチレンオキシ基等である。ここでEとして好ましい基として記載したC 1～5アルキレンオキシ基、より好ましい基として記載したC 1～3アルキレンオキシ基、特に好ましい基として記載したメチレンオキシ基において、酸素原子が環Aと結合するものがより好ましい。

本発明においては、上に列挙した好ましい基、好ましい環の組み合わせを含む一般式 (I) の化合物が好ましい。特に一般式 (A) で表わされる化合物が好ましい。

- 本発明の一般式 (A) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 E^1 、環A¹、環B¹、pおよびqが表わすそれぞれの定義はいずれも好ましい。以下に好ましい基、および好ましい環を列記するが、ここで用いられる記号は全て前記と同じ意味を表わす。

- 環A¹として好ましくは、例えば「C 3～10の単環または二環式炭素環」または「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環」等であり、より好ましくは、例えば「C 3～10の単環または二環式炭素環アリール」または「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環アリールまたはその一部が飽和されていてもよい複素環アリ

ール」等である。特に好ましくは、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピラゾール、ジオキサインダン、またはベンゾジオキサン環等である。

- R^5 として好ましくは、例えばハロゲン原子、C 1～8アルキル基、 $-OR^{31}$ 、または $-NR^{32}R^{33}$ 等であり、より好ましくは、例えばハロゲン原子、
- 5 C 1～4アルキル基、水酸基、C 1～4アルコキシ基、 $-NR^{37}R^{38}$ 基によって置換されたC 1～4アルキルオキシ基またはアミノ基等である。特に好ましくは、例えば塩素原子、メチル基、水酸基、メトキシ基、2-ジメチルアミノエチルオキシ基、またはアミノ基等である。

pとしては0、1または2が好ましい。

- 10 環 B^1 として好ましくは、例えば「C 3～8の単環式炭素環」または「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環」等であり、より好ましくは、例えば「C 3～8の単環式炭素環アリール」または「ヘテロ原子として、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール」等である。特に好ましくは、例
- 15 えばベンゼン、ピリジン、またはチオフェン環等である。

- R^6 として好ましくは、例えば R^6 として前記に列挙した置換基のうち、Cyc 2以外の置換基が好ましい。より好ましくは、例えばC 1～8アルキル基、ハロゲン原子等であり、特に好ましくは、例えばC 1～4アルキル基、
- 20 ハロゲン原子等である。とりわけ、例えばメチル基、フッ素原子、塩素原子または臭素原子等が好ましい。

qとしては0、1または2が好ましい。

- R^1 および R^2 として好ましくは、例えば水素原子、C 1～8アルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、Cyc 1等であり、より
- 25 好ましくは、例えば水素原子、C 1～4アルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、または「C 3～15の単環、二環、または三環

式炭素環」等である。特に好ましくは、例えば水素原子、メチル基、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、またはベンゼン環等である。さらに、 R^1 および R^2 が一緒になって表わす $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ も好ましい。

- 5 Cyc1 として好ましくは、例えば「 $\text{C}3\sim8$ の単環式炭素環」または「ヘテロ原子として、 $1\sim4$ 個の窒素原子、 $1\sim2$ 個の酸素原子および／または $1\sim2$ 個の硫黄原子を含む $3\sim8$ 員の単環式複素環」等であり、より好ましくは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、またはモルホリン環等である。

Cyc1 の置換基である R^{18} として好ましくは、例えば $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ または $-\text{COR}^{23}$ 等であり、特に好ましくは、例えば $-\text{NH}_2$ または $-\text{CHO}$ 等である。

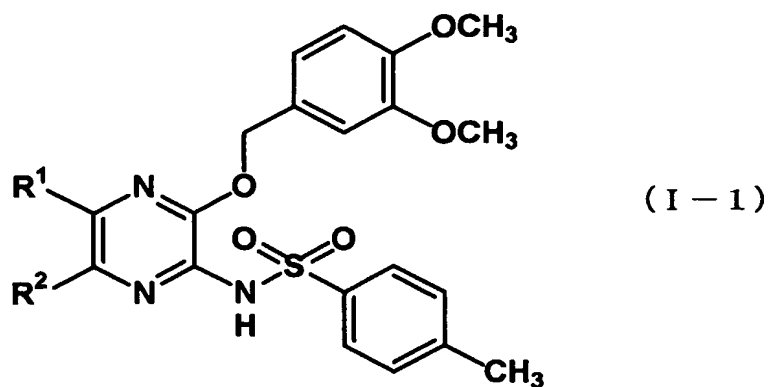
R^3 および R^4 として好ましくは、例えば水素原子またはメチル基等である。

- 15 E^1 として好ましくは、例えば単結合、 $\text{C}1\sim4$ アルキレン基、または $\text{C}1\sim3$ アルキレンオキシ基等である。特に好ましくは、例えば単結合、メチレン基、またはメチレンオキシ基等である。

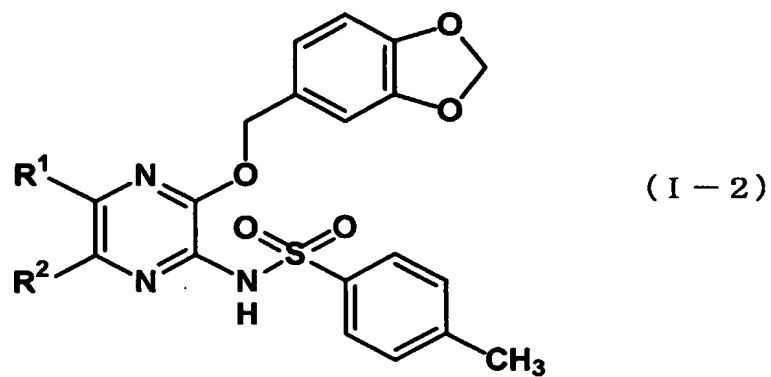
- 20 一般式(I)で表わされる本発明化合物、特に一般式(A)で表わされる本発明化合物のうち、上に列挙した好ましい基、好ましい環の組み合わせを含む一般式(A)の化合物が好ましい。

本発明の具体的に好ましい化合物としては、例えば、実施例に記載した化合物またはその塩等が挙げられる。

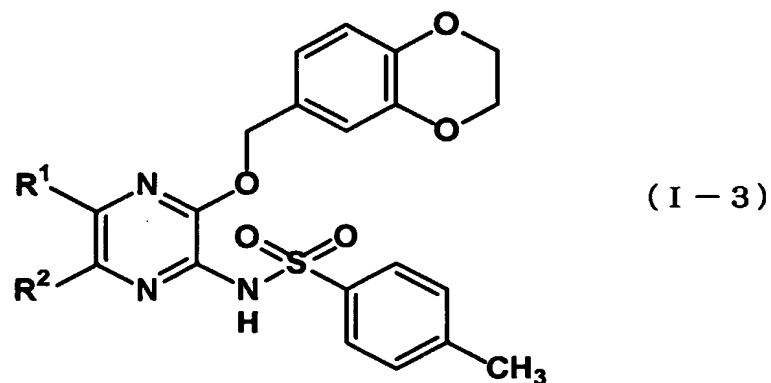
一般式(I)で表わされる本発明化合物、特に一般式(A)で表わされる本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば一般式(I-1)



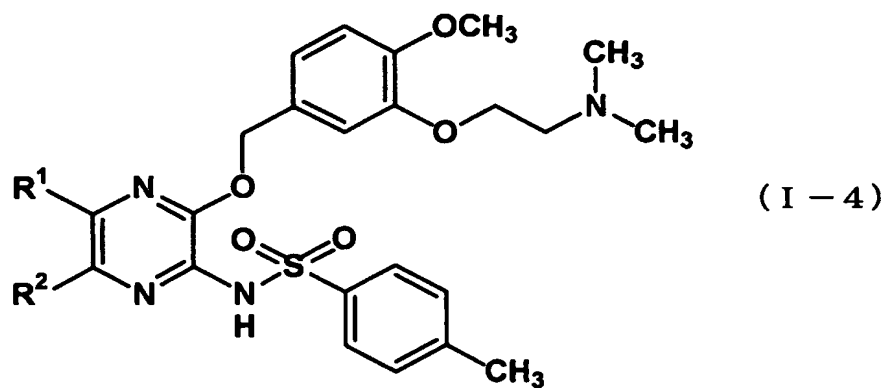
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 2)



5 (式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 3)

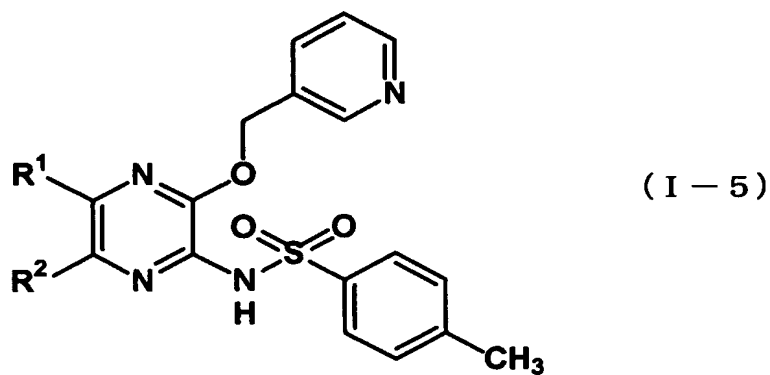


(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 4)



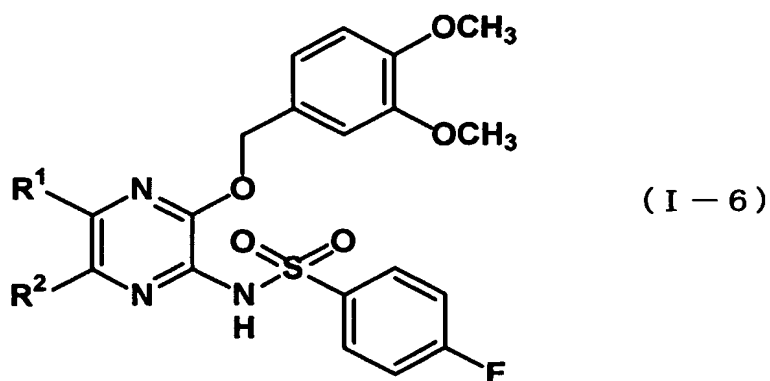
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I - 5)



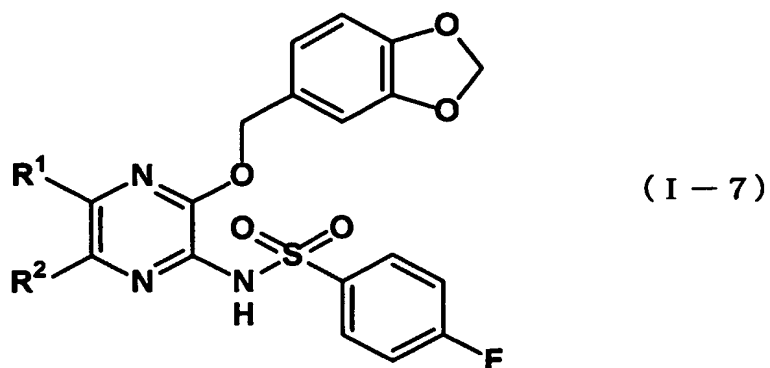
5 (式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I - 6)

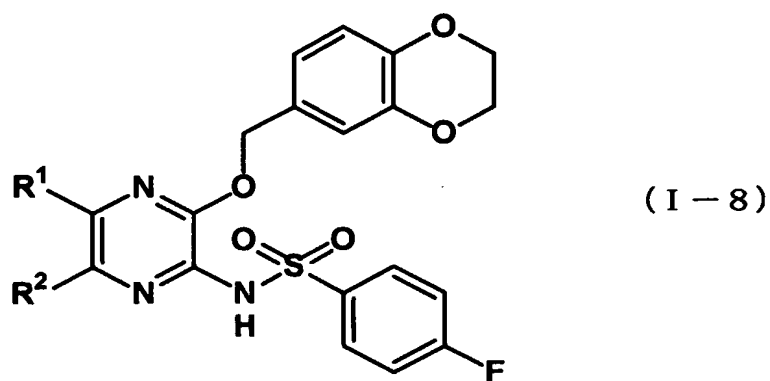


(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、

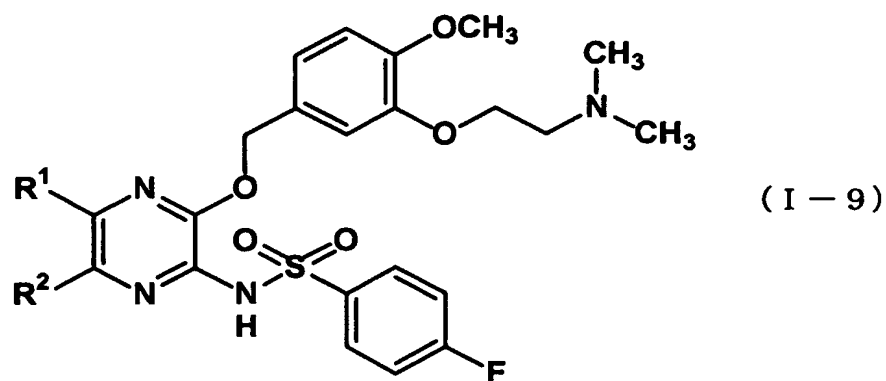
一般式 (I - 7)



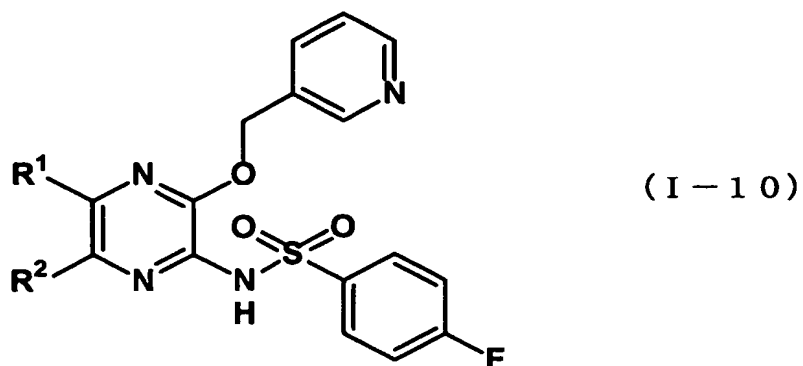
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 8)



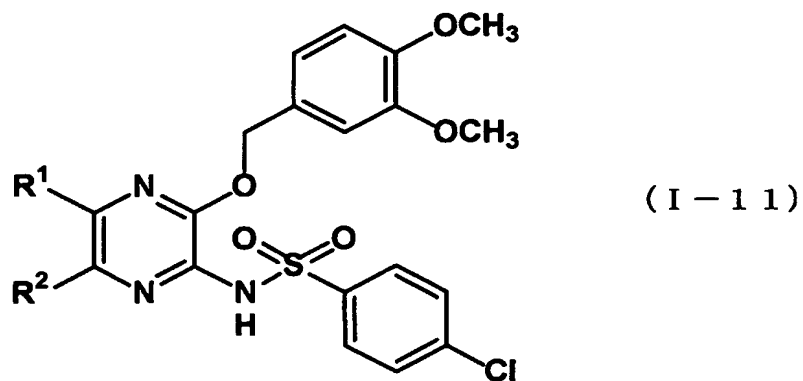
5 (式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 9)



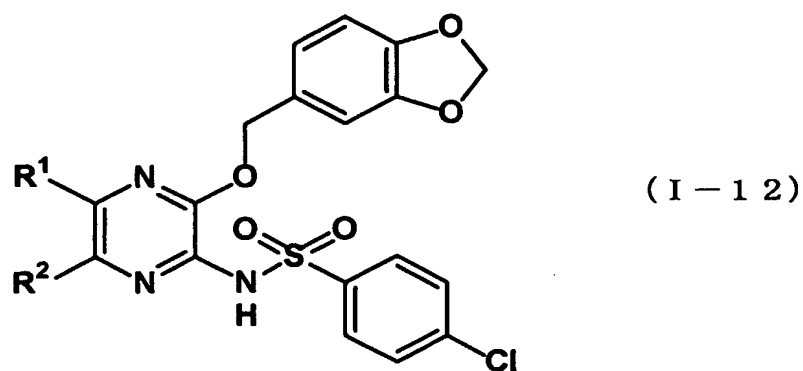
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 10)



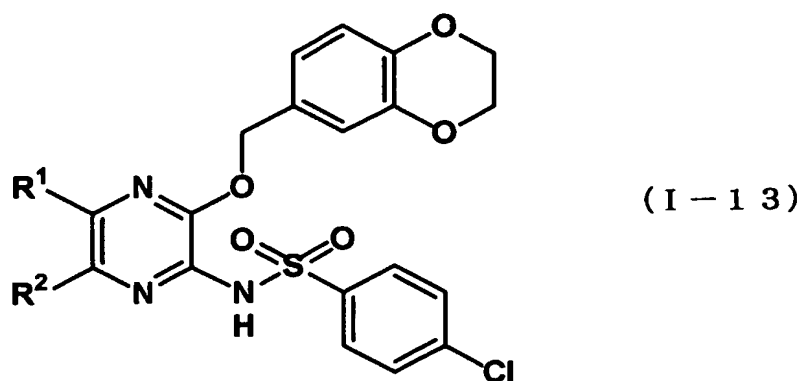
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-11)



5 (式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-12)

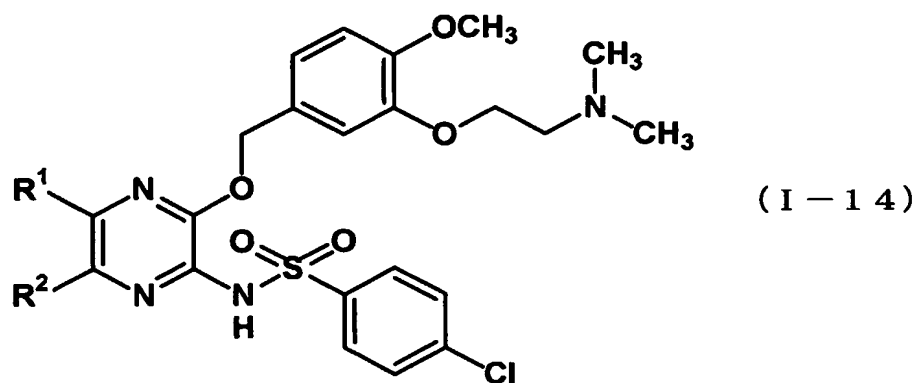


(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-13)



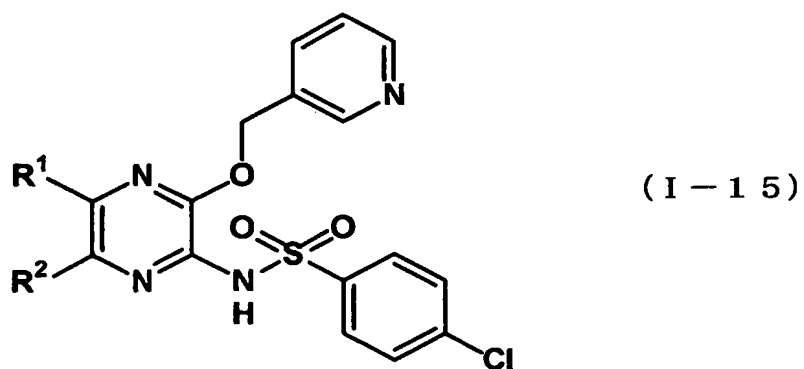
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I - 1 4)



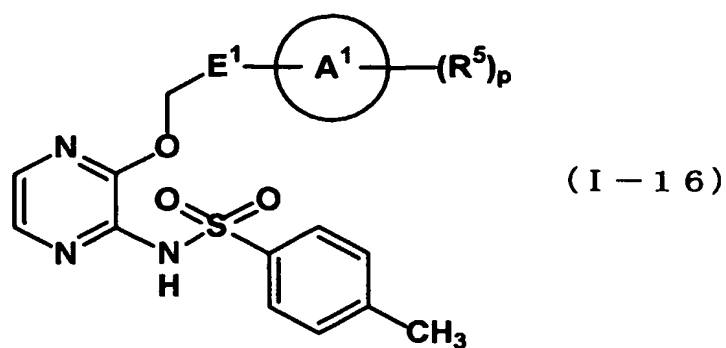
5 (式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I - 1 5)

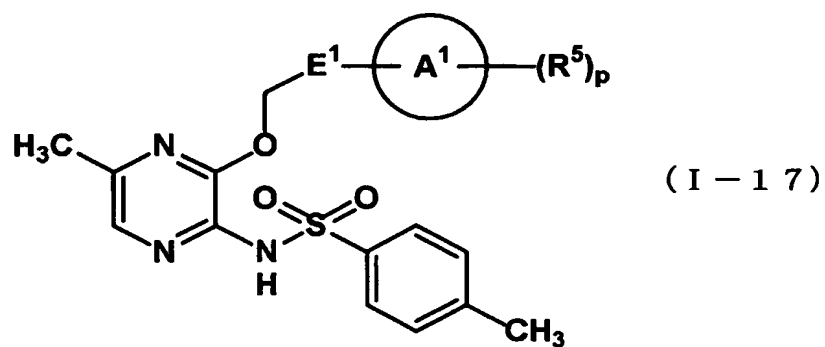


(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表わす。)、

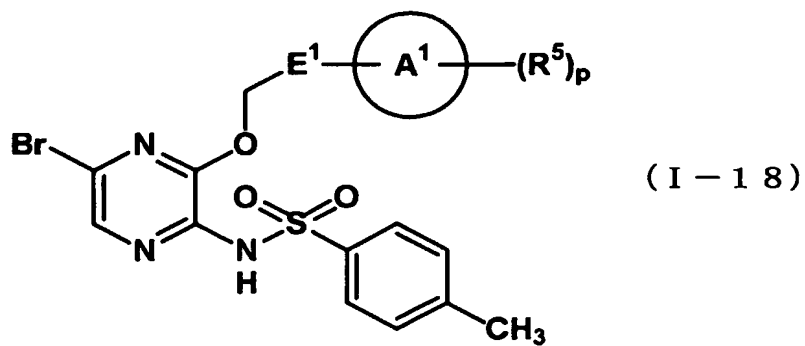
一般式 (I - 1 6)



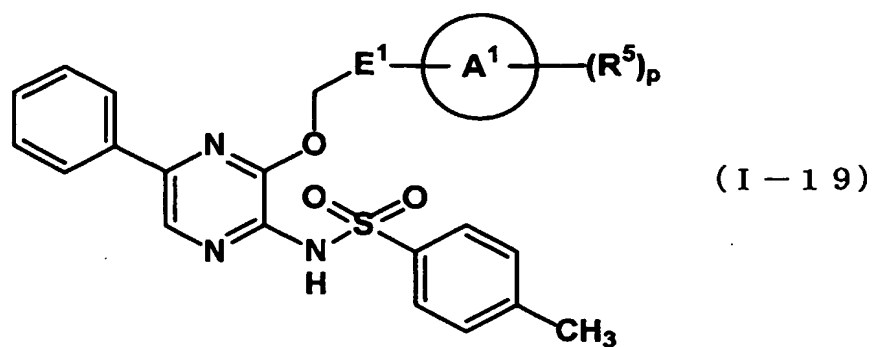
(式中、E¹、環A¹、R⁵およびpは前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 1 7)



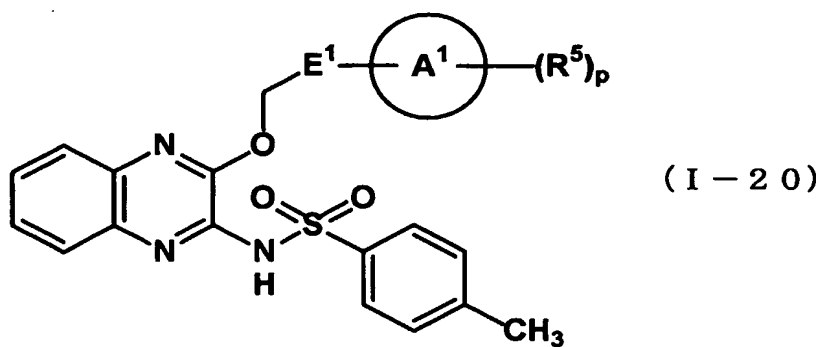
5 (式中、E¹、環A¹、R⁵およびpは前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 1 8)



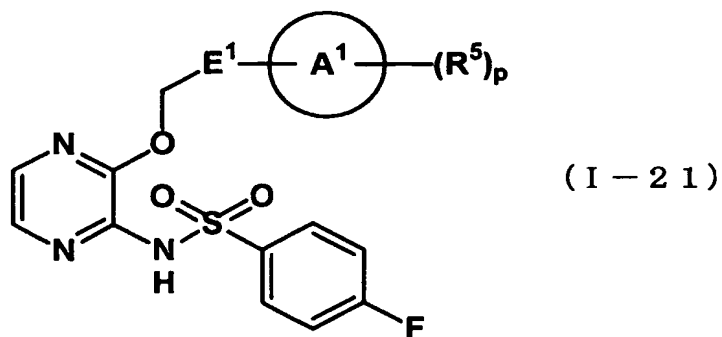
(式中、E¹、環A¹、R⁵およびpは前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 1 9)



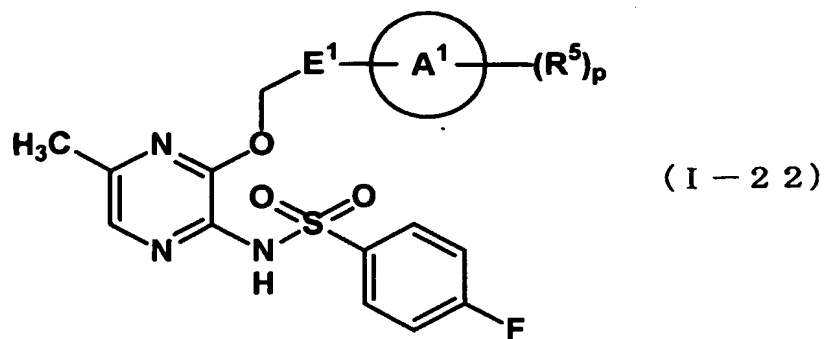
(式中、 E^1 、環 A^1 、 R^5 および p は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 2 0)



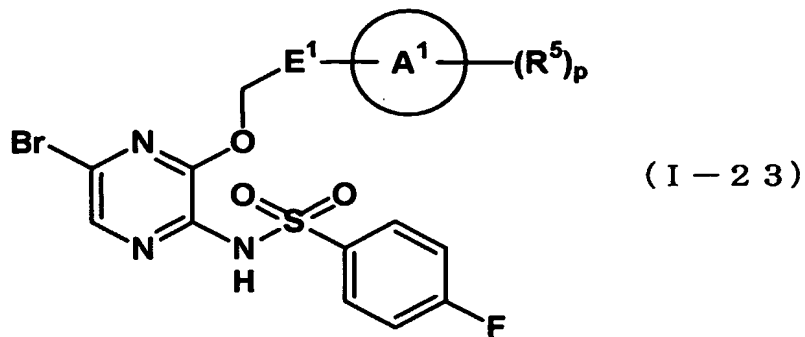
5 (式中、 E^1 、環 A^1 、 R^5 および p は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 2 1)



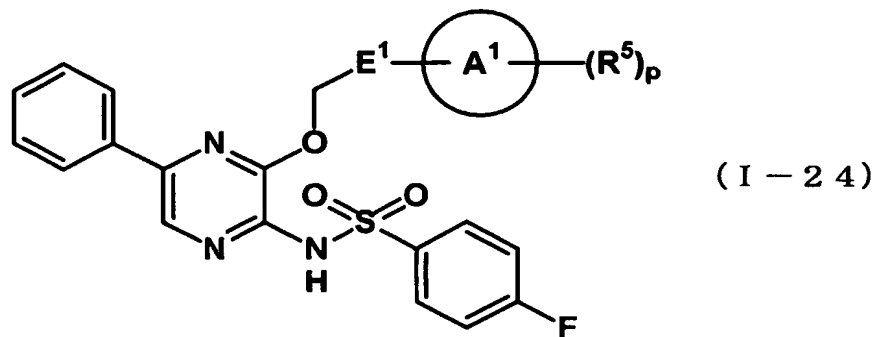
(式中、 E^1 、環 A^1 、 R^5 および p は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 2 2)



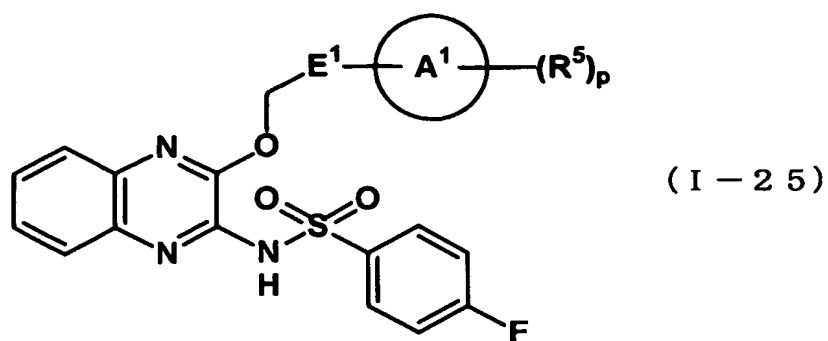
(式中、 E^1 、環 A^1 、 R^5 および p は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 2 3)



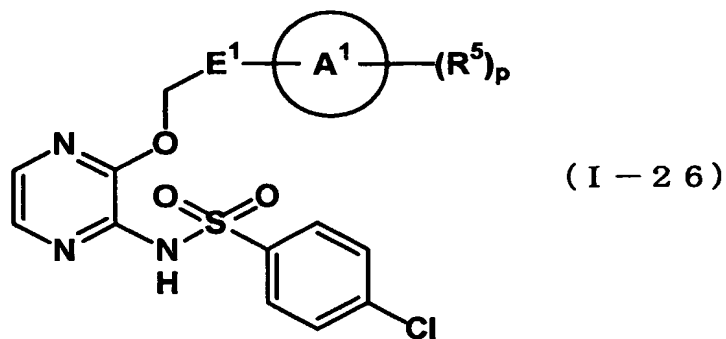
5 (式中、 E^1 、環 A^1 、 R^5 および p は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 2 4)



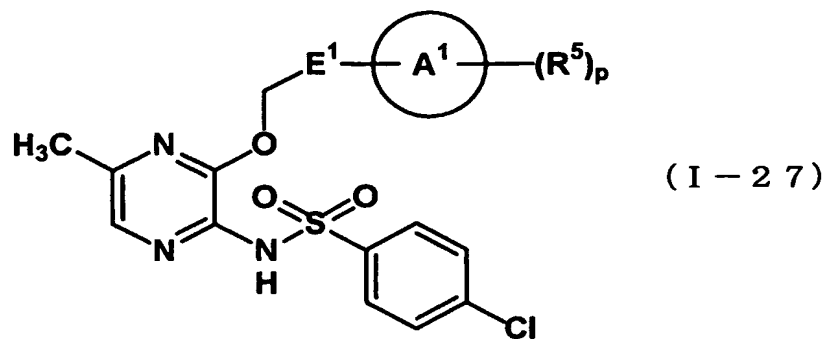
(式中、 E^1 、環 A^1 、 R^5 および p は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 2 5)



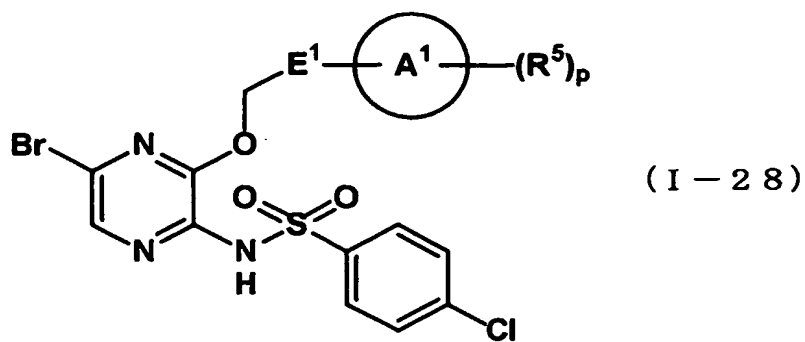
(式中、E¹、環A¹、R⁵およびpは前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 2 6)



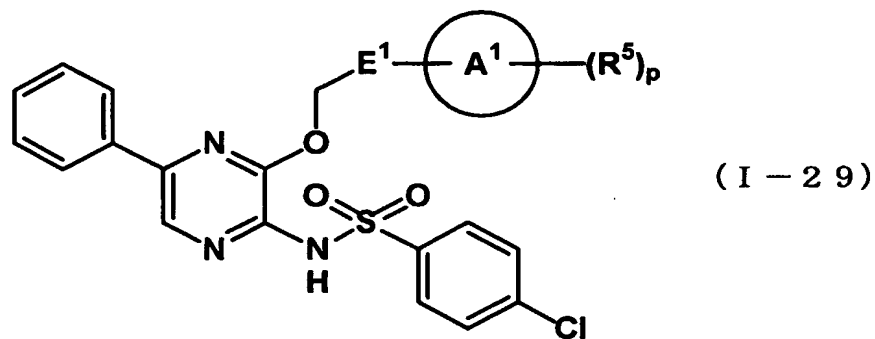
5 (式中、E¹、環A¹、R⁵およびpは前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 2 7)



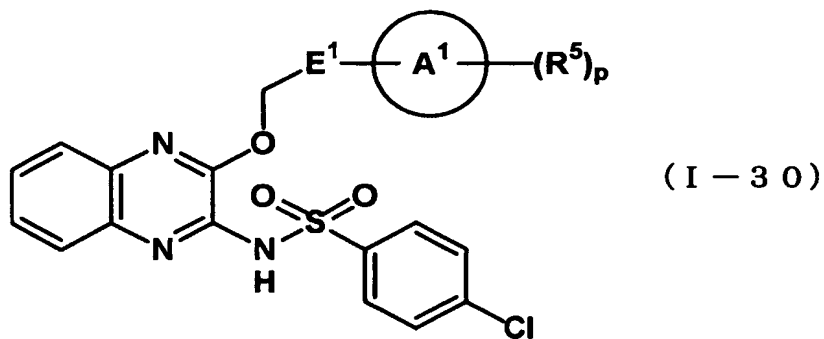
(式中、E¹、環A¹、R⁵およびpは前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I - 2 8)



(式中、E¹、環A¹、R⁵およびpは前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-29)



5 (式中、E¹、環A¹、R⁵およびpは前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-30)

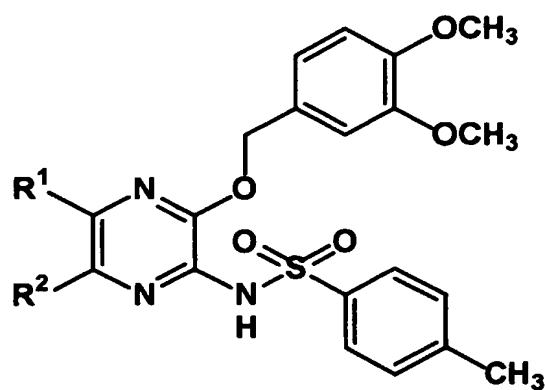


(式中、E¹、環A¹、R⁵およびpは前記と同じ意味を表わす。)

で示されるピラジン誘導体またはその塩等が挙げられる。

10 本発明の具体的な化合物としては、下記表1～30に示される化合物、実施例に記載の化合物、その塩等が挙げられる。

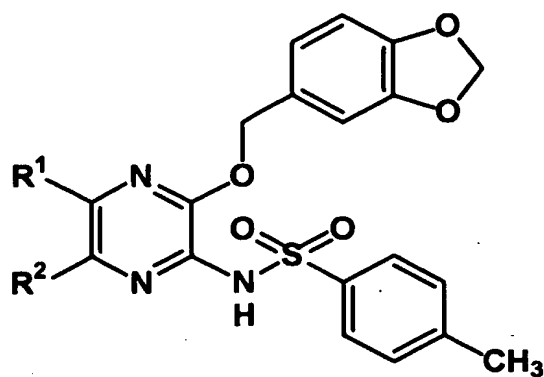
表 1



(I - 1)

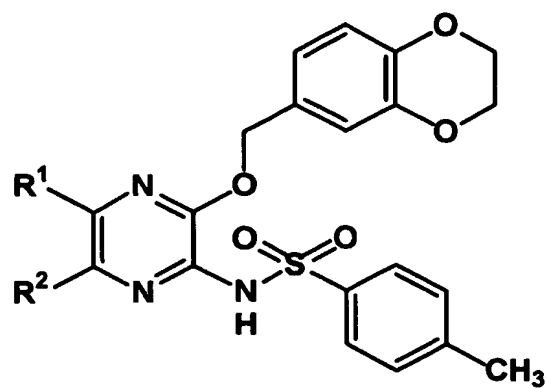
No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

表 2



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

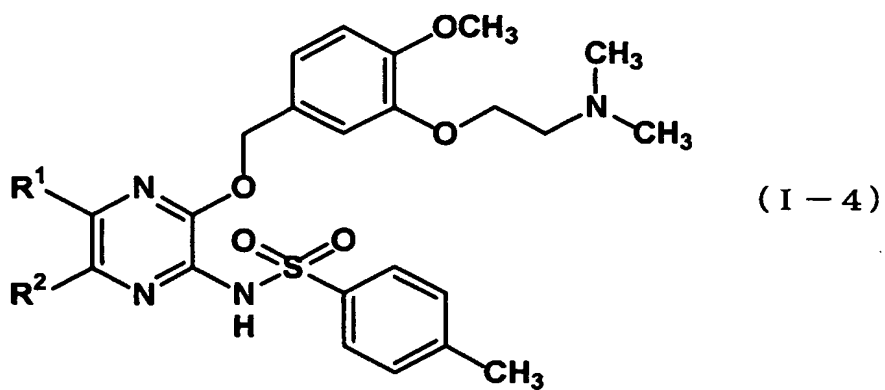
表 3



(I - 3)

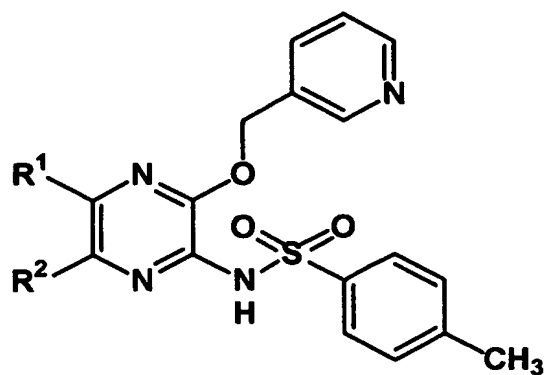
No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

表 4



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

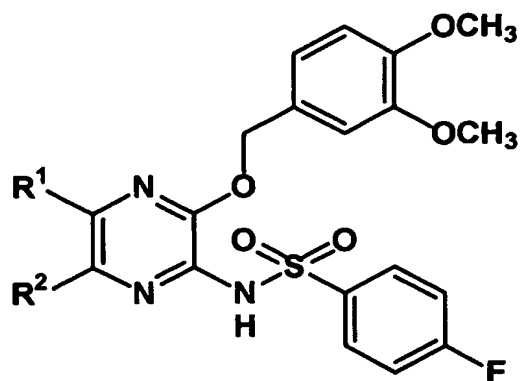
表 5



(I - 5)

No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

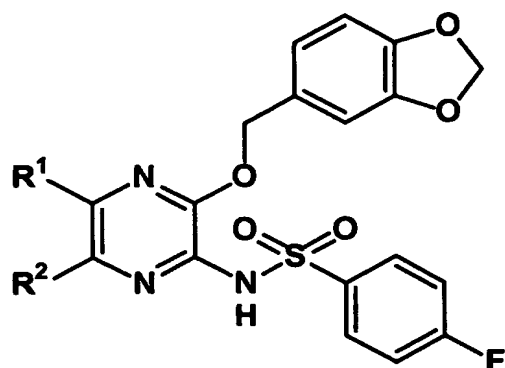
表 6



(I - 6)

No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

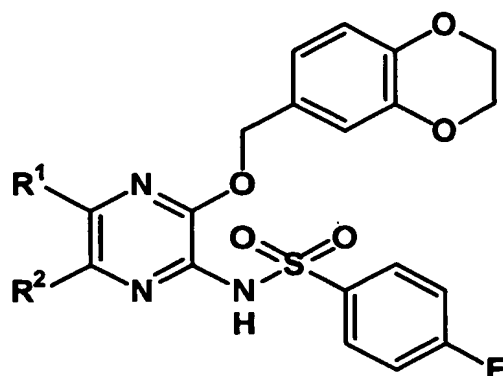
表 7



(I - 7)

No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

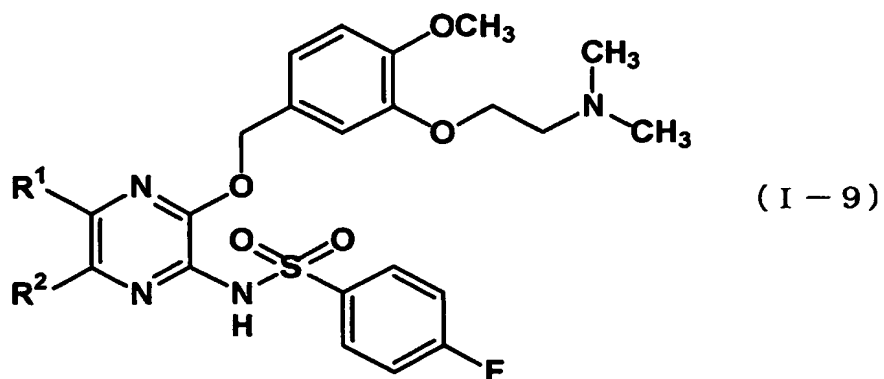
表 8



(I - 8)

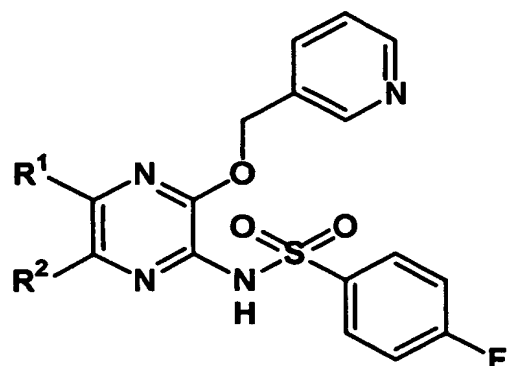
No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

表 9



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

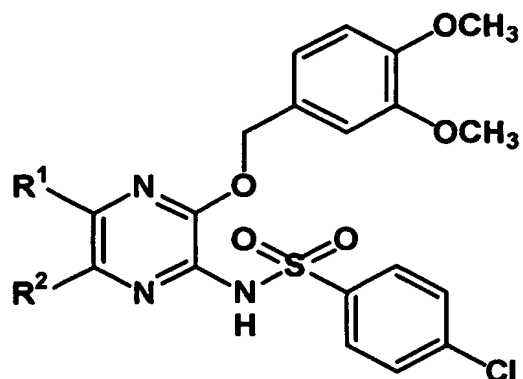
表 10



(I-10)

No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

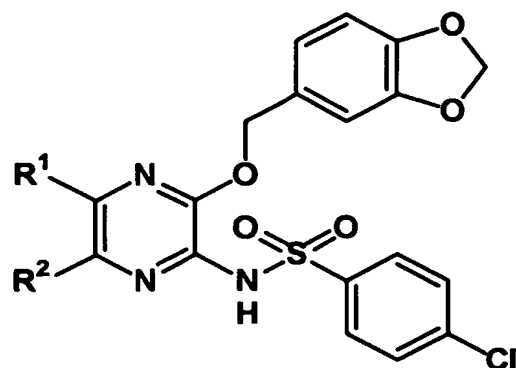
表 11



(I-11)

No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

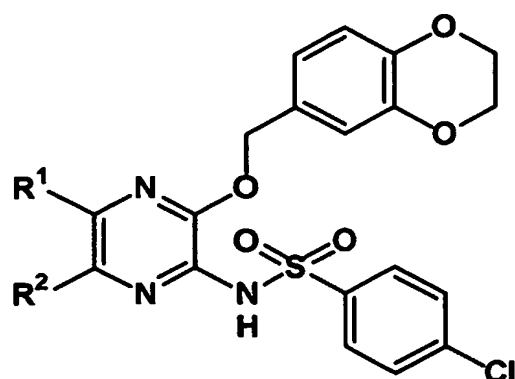
表 12



(I - 12)

No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10	-(CH ₂) ₃ -		20		-CH=CH-CH=CH-

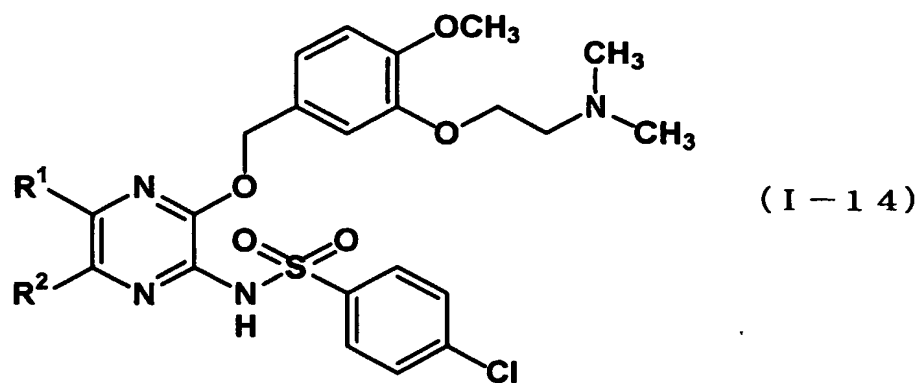
表 13



(I - 13)

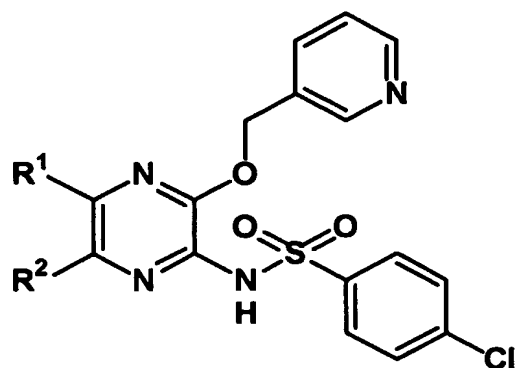
No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

表 14



No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
1	H	H	11	H	CH ₃
2	CH ₃	H	12	H	OCH ₃
3	OCH ₃	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO ₂
8	NO ₂	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		-(CH ₂) ₄ -
10		-(CH ₂) ₃ -	20		-CH=CH-CH=CH-

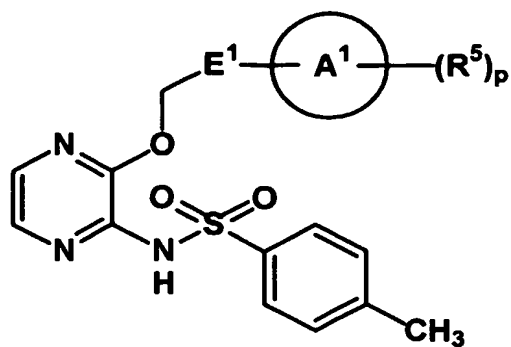
表 15



(I - 15)

No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	11	H	CH_3
2	CH_3	H	12	H	OCH_3
3	OCH_3	H	13	H	Cl
4	Cl	H	14	H	Br
5	Br	H	15	H	Ph
6	Ph	H	16	H	CN
7	CN	H	17	H	NO_2
8	NO_2	H	18	H	COOH
9	COOH	H	19		$-(CH_2)_4-$
10	$-(CH_2)_3-$		20		$-CH=CH-CH=CH-$

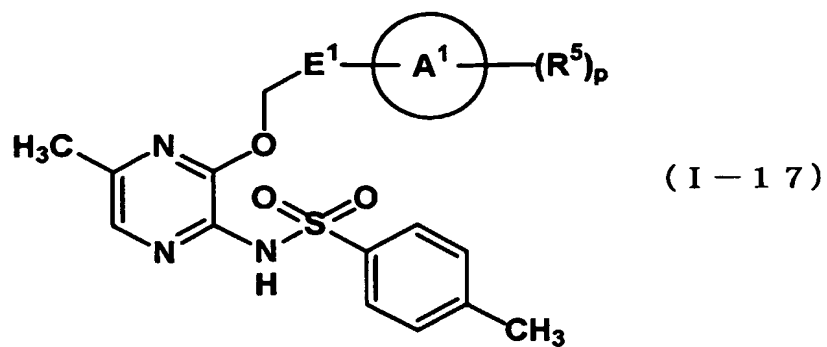
表 16



(I-16)

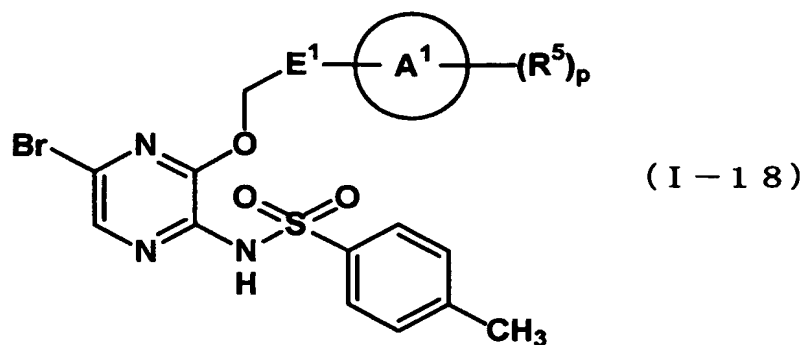
No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$	No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 17



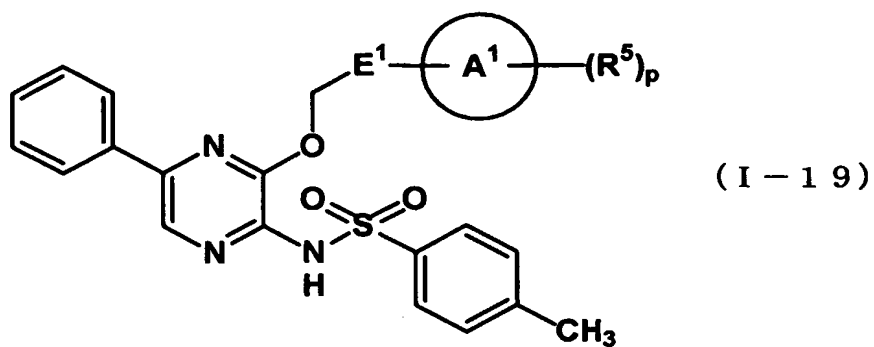
No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$	No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 18



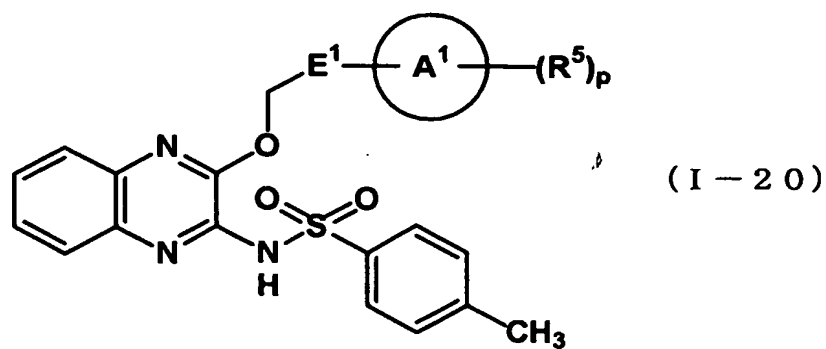
No.	$\text{—E}^1\text{—}\text{A}^1\text{—}(\text{R}^5)_p$	No.	$\text{—E}^1\text{—}\text{A}^1\text{—}(\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 19



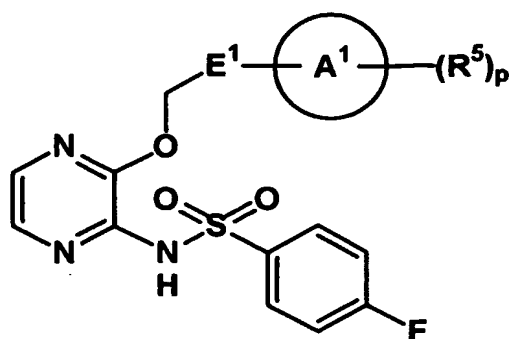
No.	$-E^1-(A^1)-(R^5)_p$	No.	$-E^1-(A^1)-(R^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 20



No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$	No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

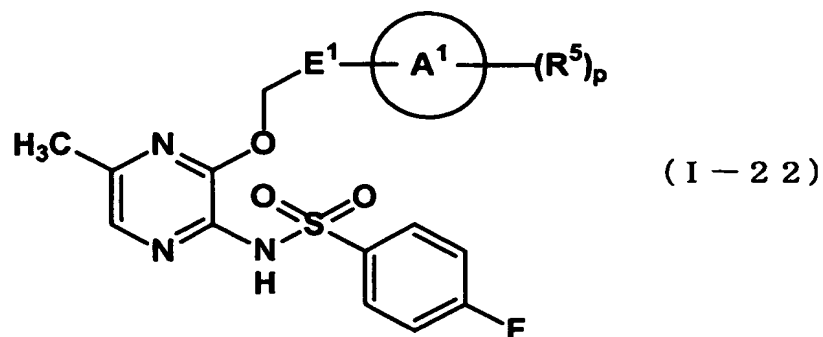
表 21



(I-21)

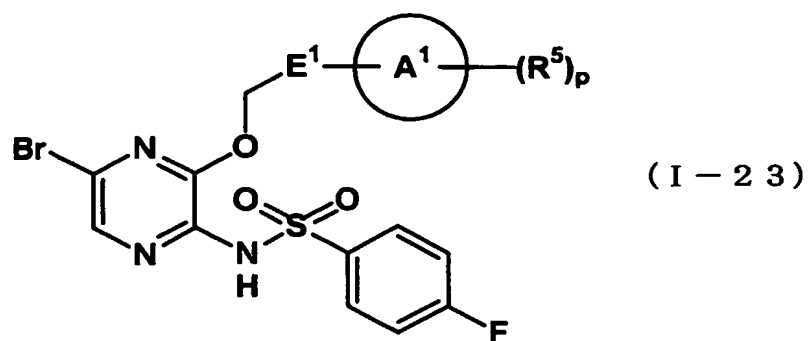
No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$	No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 2 2



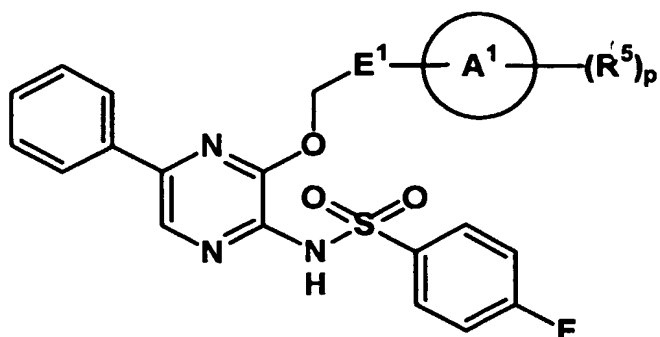
No.	$\text{---E}^1\text{---}\text{A}^1\text{---}(\text{R}^5)_p$	No.	$\text{---E}^1\text{---}\text{A}^1\text{---}(\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 23



No.	$\text{---E}^1\text{---}\text{A}^1\text{---}(\text{R}^5)_p$	No.	$\text{---E}^1\text{---}\text{A}^1\text{---}(\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

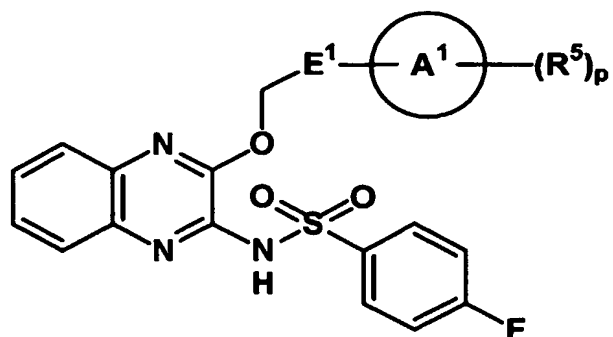
表 24



(I - 24)

No.	$\text{---E}^1\text{---}\text{A}^1\text{---}(\text{R}^5)_p$	No.	$\text{---E}^1\text{---}\text{A}^1\text{---}(\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

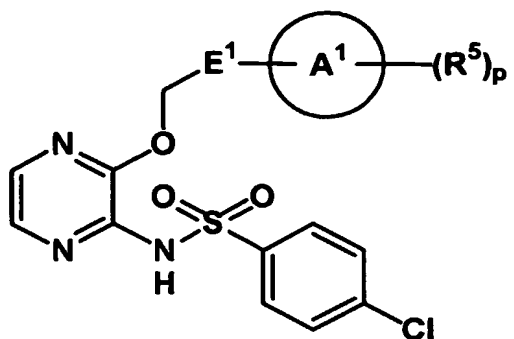
表 25



(I - 25)

No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$	No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

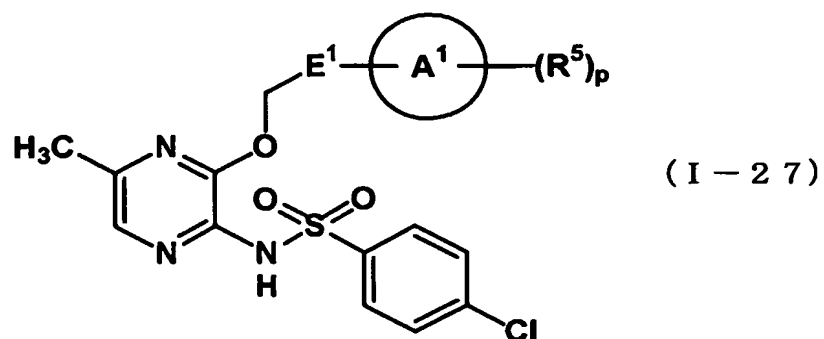
表 26



(I-26)

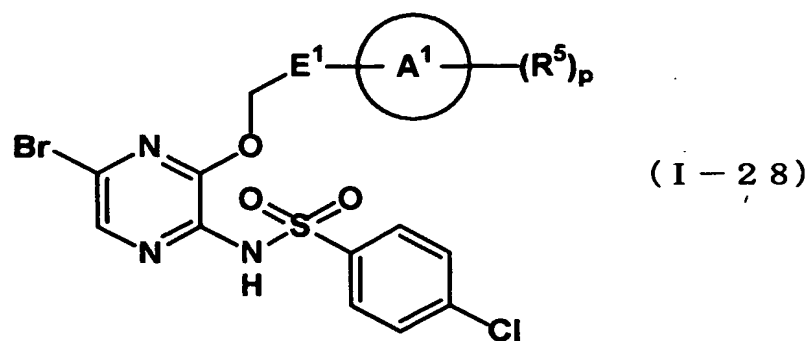
No.	$\text{—E}^1\text{—}\text{A}^1\text{—}(\text{R}^5)_p$	No.	$\text{—E}^1\text{—}\text{A}^1\text{—}(\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 27



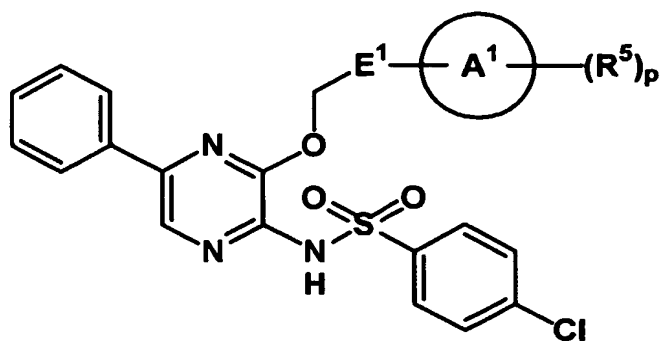
No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$	No.	$-E^1-\text{A}^1-(R^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 28



No.	$\text{—E}^1\text{—}\text{A}^1\text{—}(\text{R}^5)_p$	No.	$\text{—E}^1\text{—}\text{A}^1\text{—}(\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

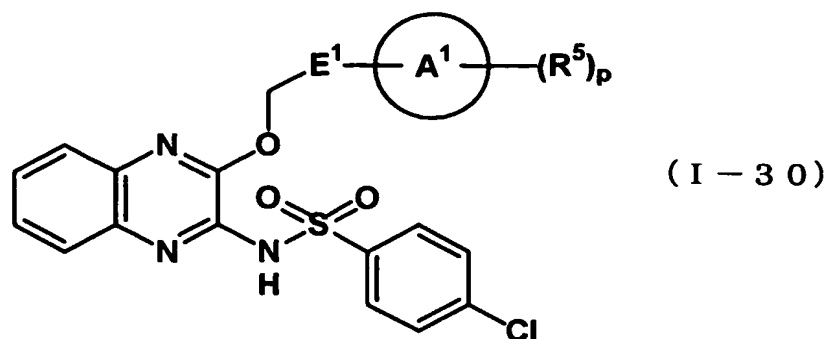
表 29



(I - 29)

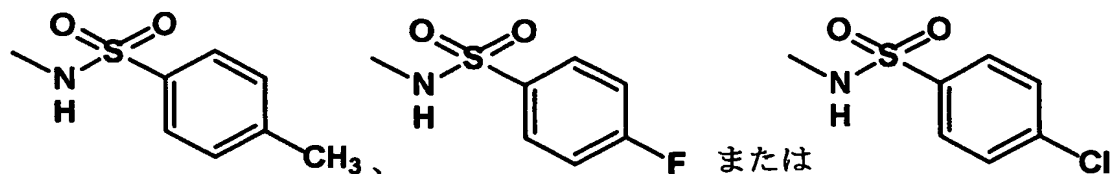
No.	$\text{---E}^1\text{---}\text{A}^1\text{---}(\text{R}^5)_p$	No.	$\text{---E}^1\text{---}\text{A}^1\text{---}(\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 30



No.	$\text{—E}^1\text{—}\text{A}^1\text{—}(\text{R}^5)_p$	No.	$\text{—E}^1\text{—}\text{A}^1\text{—}(\text{R}^5)_p$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

さらに、好ましい化合物として、または具体的な化合物として上記した一般式 (I-1) ~ (I-30) で示される化合物において、

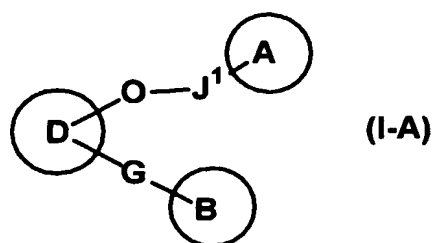


- で示される置換基が、(チオフェン-2-イル) スルホニルアミノ基、(2, 3-ジクロロチオフェン-5-イル) スルホニルアミノ基、(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル) スルホニルアミノ基、2, 3-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基、2-メチル-3-クロロフェニルスルホニルアミノ基、2-トリフルオロメチルフェニルスルホニルアミノ基、2-クロロフェニルスルホニルアミノ基、2-ブロモフェニルスルホニルアミノ基、2-クロロ-4-フルオロフェニルスルホニルアミノ基、2, 6-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基、3-ブロモフェニルスルホニルアミノ基、2, 4-ジフルオロフェニルスルホニルアミノ基、2-メチルフェニルスルホニルアミノ基、3-クロロ-4-メチルフェニルスルホニルアミノ基、3-クロロフェニルスルホニルアミノ基、2-フルオロフェニルスルホニルアミノ基、2, 3, 4-トリクロロフェニルスルホニルアミノ基、2, 4-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基、2, 6-ジフルオロフェニルスルホニルアミノ基、2-シアノフェニルスルホニルアミノ基、2, 4, 6-トリクロロフェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、3-ニトロ-4-メチルフェニルスルホニルアミノ基、3-ニトロフェニルスルホニルアミノ基、4-ブロモフェニルスルホニルアミノ基、3-メチルフェニルスルホニルアミノ基、2, 5-ジフルオロ-4-ブロモフェニルスルホニルアミノ基、3-トリフルオロメチルフェニルスルホニルアミノ基、2-トリフルオロメトキシフェニルスルホニルアミノ基、3-メトキシフェニルスルホニルアミノ基、4-クロロ-2, 5-ジメチルフェニルスルホニルアミノ基、2, 4

- ージクロロー 6-メチルフェニルスルホニルアミノ基、4-トリフルオロメチル-2-クロロフェニルスルホニルアミノ基、2-メチル-4-フルオロフェニルスルホニルアミノ基、3-ニトロ-4-クロロフェニルスルホニルアミノ基、2-メトキシカルボニルフェニルスルホニルアミノ基、2-メトキシ-5-メチルフェニルスルホニルアミノ基、4-エチルフェニルスルホニルアミノ基、2, 5-ジクロロフェニルフルホニルアミノ基、4-トリフルオロメトキシスルホニルアミノ基、2, 4, 5-トリクロロフェニルスルホニルアミノ基、4-(2-プロピル)フェニルスルホニルアミノ基、4-(2-メトキシフェニルオキシ)フェニルスルホニルアミノ基、2-ニトロ-4-メトキシフェニルスルホニルアミノ基、4-ニトロフェニルスルホニルアミノ基、2, 5-ジメトキシフェニルスルホニルアミノ基、2-メチル-5-ニトロフェニルスルホニルアミノ基、4-ブトキシフェニルスルホニルアミノ基、2-メトキシ-4-メチルフェニルスルホニルアミノ基、2-メトキシ-5-ブチルフェニルスルホニルアミノ基、3, 5-ジメチルフェニルスルホニルアミノ基、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシフェニルスルホニルアミノ基、2-メトキシ-5-クロロフェニルスルホニルアミノ基、2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ基、または4-メトキシフェニルスルホニルアミノ基に置き換わった化合物も好ましい。

[本発明化合物の製造方法]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。
- 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、J が環Dと酸素原子を介して結合する化合物、すなわち一般式 (I-A)

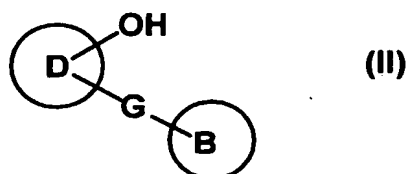


(式中、 J^1 は結合手または主鎖の原子数1～7のスペーサーを表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下に示した(a-1)、(b-1)の方法によって

5 製造することができる。

(a-1) : 一般式(I-A)で示される本発明化合物は、一般式(II)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式(III)



10

(式中、Xは脱離基(脱離基とは、例えばハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基(OMs基)、p-トルエンスルホニルオキシ基(OTs基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基(OTf基)等を意味する。))を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

15 で示される化合物をエーテル化反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル t-ブチル エーテル、1, 4

ージオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等) 中、塩基 [アルカリ金属の水素化物 (水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、有機金属試薬 (n-ブチルリチウム等)、四級アンモニウム塩 (フッ化テトラブチルアンモニウム等) 等] の存在下、0 ~ 120℃で反応させることにより行なわれる。

- 5 一般式 (I-A) 中の少なくとも1つの基が、カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物は、各基が保護基によって保護された化合物を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- 10 カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、アリル基、t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等が挙げられる。

- 15 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

- 20 アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-
25 -(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、

メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

- カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載されたものが用いられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- 10 (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

- 15 これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

- (2) 酸性条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、または無機酸 (塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (臭化水素/酢酸等) 中、0~100℃の温度で行なわれる。

- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、
- 5 ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（N, N-ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。
- 10 (4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、フッ化物（フッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素水溶液、フッ化水素-ピリジン錯体等）を用いて、-20~40℃の温度で反応させることにより行なわれる。
- (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH 4. 2
- 15 ~7. 2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、0~40℃の温度で行なわれる。
- (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセト
- 20 ニトリル、1, 4-ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（ト
- 25 リフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス（トリフェニルホス

フィン) パラジウム (I I)、酢酸パラジウム (I I)、塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 等) を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

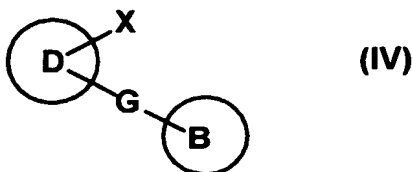
- また、上記以外にも、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

- また、分子内に樹脂と結合している部分が存在し、その樹脂がポリスチレン樹脂の場合、以下の方法によって樹脂から本発明化合物を切断することができる。この樹脂からの切断反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン等) 中、酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等) を用いて、0～100℃で反応させることにより行なわれる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

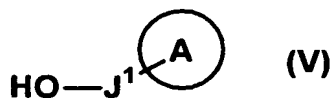
- さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行なってもよい。

(b-1) : 一般式 (I-A) で示される本発明化合物は、一般式 (IV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

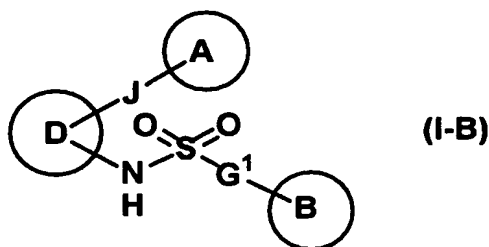
- で示される化合物と、一般式 (V)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- で示される化合物を、前記した (a-1) と同様の反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことによって製造することができる。保護基の脱保護反応は前記と同様の方法によって行なうことができる。また、分子内に樹脂と結合している部分が存在し、その樹脂がポリスチレン樹脂の場合、前記と同様の方法によって樹脂から本発明化合物を切断することができる。

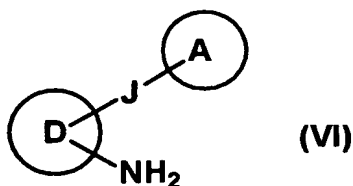
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Gが環Dと、 $\text{—NH—SO}_2\text{—}$ を介して結合する化合物、すなわち一般式 (I-B)



- 10 (式中、G¹は結合手または主鎖の原子数1～2のスペーサーを表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下に示した (a-2), (b-2) の方法によって製造することができる。

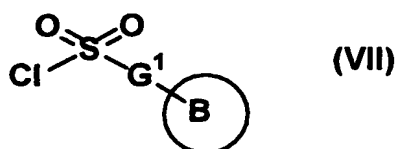
(a-2) : 一般式 (I-B) で示される本発明化合物は、一般式 (VI)



15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (VII)

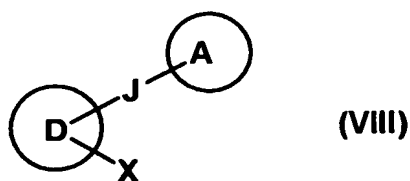


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をスルホンアミド化反応に付することによって製造することができる。

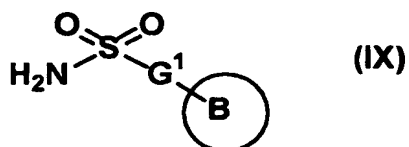
- このスルホンアミド化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、1，2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、塩基（ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。
- 10 一般式（I-B）中の少なくとも1つの基が、カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物は、各基が保護基によって保護された化合物を脱保護反応に付することによって製造することができる。保護基の脱保護反応は前記と同様の方法によって行なうことができる。また、分子内に樹脂と結合している部分が存在し、その樹脂がポリスチレン
- 15 樹脂の場合、前記と同様の方法によって樹脂から本発明化合物を切断することができる。

(b-2)：一般式（I-B）で示される本発明化合物は、一般式（VIII）



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 20 で示される化合物と、一般式（IX）



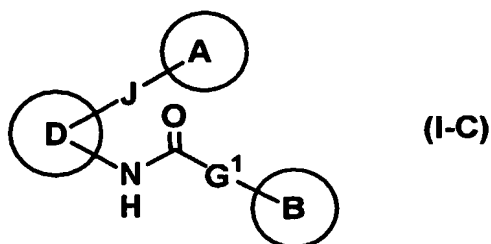
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を反応させ、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことによって製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等）中、塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、n-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等）存在下あるいは非存在下、0～200℃で反応させることにより行なわれる。

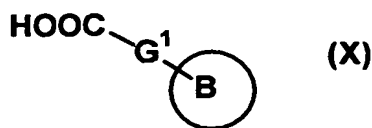
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法によって行なうことができる。また、分子内に樹脂と結合している部分が存在し、その樹脂がポリスチレン樹脂の場合、前記と同様の方法によって樹脂から本発明化合物を切断することができる。

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Gが環Dと、—NHCO—を介して結合する化合物、すなわち一般式（I-C）



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式（VI）で示される化合物と、一般式（X）



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミド化反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

このアミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

5 これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロリド、チオニルクロリド等）と−20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、
- 10 トリエチルアミン、N，N−ジメチルアニリン、N，N−ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（1，4−ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（炭
- 15 酸水素ナトリウム水溶液または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

- (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、N，N−ジメチルア
- 20 ニリン、N，N−ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロリド、p−トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒ
- 25 ドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

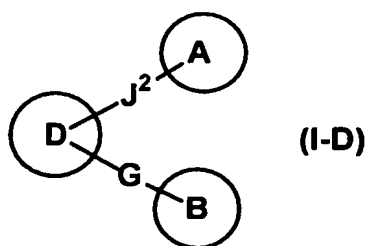
(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒

(クロロホルム、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDC)、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

一般式 (I-C) 中の少なくとも1つの基が、カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物は、各基が保護基によって保護された化合物を脱保護反応に付すことによって製造することができる。保護基の脱保護反応は前記と同様の方法によって行なうことができる。また、分子内に樹脂と結合している部分が存在し、その樹脂がポリスチレン樹脂の場合、前記と同様の方法によって樹脂から本発明化合物を切断することができる。

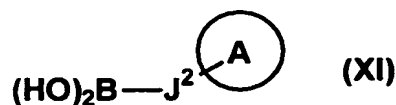
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Jが結合手または環Dと炭素原子を介して結合する化合物、すなわち一般式 (I-D)



(式中、 J^2 はJと同じ意味を表わすが、結合手または環Dと結合する原子が炭素原子であるとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下に示した(a-3), (b-3)の方法によって製造することができる。

- 5 (a-3) : 一般式(I-D)で示される本発明化合物は、一般式(IV)で示される化合物と、一般式(XI)



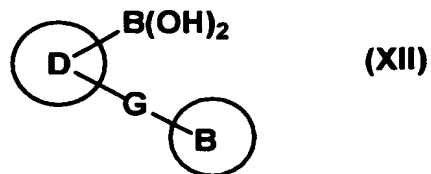
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 10 で示される化合物を反応させ、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

- 一般式(IV)で示される化合物と一般式(XI)で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ベンゼン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、1, 2-ジメトキシエタン、アセトン等)中、塩基(ナトリウムエチラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム等)もしくはその水溶液、またはこれらの混合物および触媒(テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($Pd(PPh_3)_4$)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($PdCl_2(PPh_3)_2$)、酢酸パラジウム($Pd(OAc)_2$)、パラジウム黒、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム($PdCl_2(dppf)_2$)、二塩化ジアリルパラジウム($PdCl_2(allyl)_2$)、ヨウ化フェニルビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($PhPdI(PPh_3)_2$)等)存在下、10~120℃で反応させることにより行なわれる。
- 15
- 20
- 25

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

(b-3) : 一般式 (I-D) で示される本発明化合物は、一般式 (XII)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (XIII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

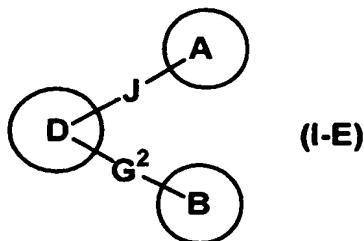
で示される化合物を、前記した一般式 (IV) で示される化合物と一般式 (XI)

10 で示される化合物との反応と同様の反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Gが結合手または環Dと炭

15 素原子を介して結合する化合物、すなわち一般式 (I-E)

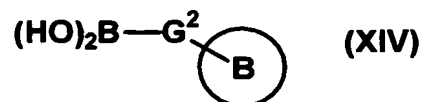


(式中、G²はGと同じ意味を表わすが、結合手または環Dと結合する原子が炭素原子であるとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下に示した (a-4), (b-4) の方法によって

製造することができる。

(a-4) : 一般式 (I-E) で示される本発明化合物は、一般式 (VIII) で示される化合物と、一般式 (XIV)

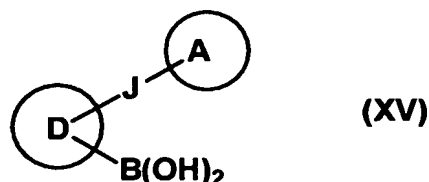


5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を、前記した一般式 (IV) で示される化合物と一般式 (XI) で示される化合物との反応と同様の反応に付し、所望により脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

10 脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

(b-4) : 一般式 (I-E) で示される本発明化合物は、一般式 (XV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (XVI)



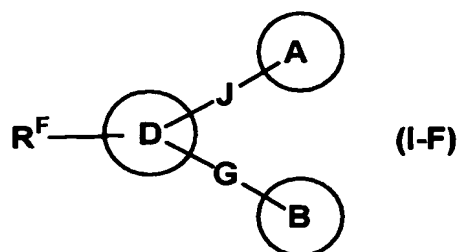
15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を、前記した一般式 (IV) で示される化合物と一般式 (XI) で示される化合物との反応と同様の反応に付し、所望により脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

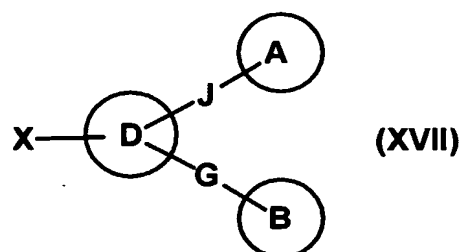
20 脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、環Dの置換基の1つが、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基である化合物、すなわち一般式 (I-F)



- 5 (式中、 R^F はC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (XVII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 10 で示される化合物をアルキル化反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

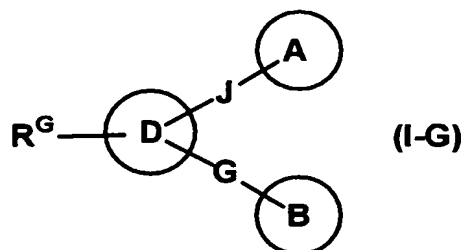
このアルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中、有機金属試薬（メチルマグネシウムブロミド、*n*-ブチルリチウム、エチルマグネシウムブロミド等）および触媒（[1,

- 15 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン] ジクロロニッケル (II) ($NiCl_2(dppp)$) 等) 存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれ

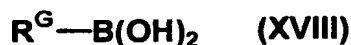
る。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、環Dの置換基の1つが、置換基を有していてもよい環状基である化合物、すなわち一般式 (I-G)



- 5 (式中、 R^G は置換基を有していてもよい環状基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (XVII) で示される化合物と、一般式 (XVIII)

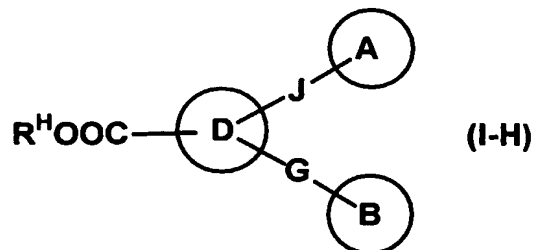


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 10 で示される化合物を、前記した一般式 (IV) で示される化合物と一般式 (XI) で示される化合物との反応と同様の反応に付し、所望により脱保護反応および/または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

- 15 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、環Dの置換基の1つが、 $COOR^{a1}$ を表わし、 R^{a1} が水素原子以外を表わす化合物、すなわち一般式 (I-H)



(式中、 R^H は水素原子以外の R^{a1} と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した一般式 (XVII) で示される化合物と、一般式 (XIX)



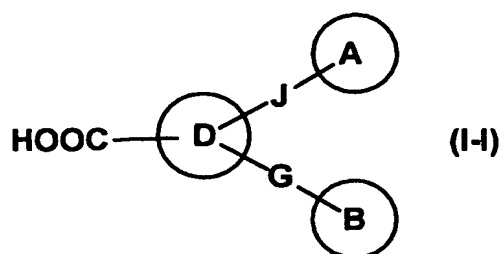
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を一酸化炭素ガス雰囲気下で反応し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

- 10 一般式 (XVII) で示される化合物と一般式 (XIX) で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等) 中、塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等) および触媒 (テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (Pd (PPh₃)₄), 二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (PdCl₂ (PPh₃)₂), 酢酸パラジウム (Pd (OAc)₂), パラジウム黒、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノフェロセン) ジクロロパラジウム (PdCl₂ (dppf)₂), 二塩化ジアリルパラジウム (PdCl₂ (allyl)₂), ヨウ化フェニルビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (PhPdI (PPh₃)₂) 等) 存在下、一酸化炭素雰囲気下、10～120℃で反応させることにより行なわれる。

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、環Dの置換基の1つが、C
25 OOHを表わす化合物、すなわち一般式 (I-I)

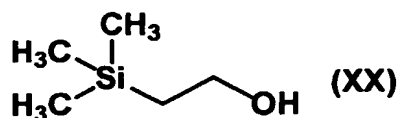


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下に示した (a-5), (b-5) の方法によって製造することができる。

- 5 (a-5) : 一般式 (I-I) で示される本発明化合物は、前記した一般式 (I-H) で示されるエステル化合物を脱保護反応に付すことによって製造することができる。保護基の脱保護反応は前記と同様の方法によって行なうことができる。

- (b-5) : 一般式 (I-I) で示される本発明化合物は、前記した一般式 (XVII) で示される化合物と、式 (XX)
- 10

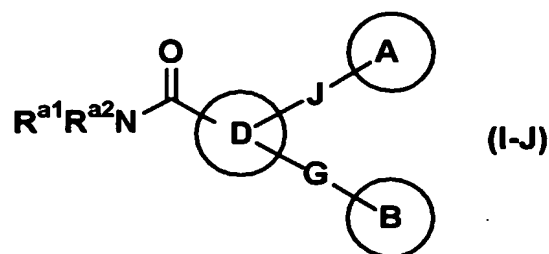


で示される 2-トリメチルシリルエタノールを一酸化炭素ガス存在下で反応し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

- 15 一般式 (XVII) で示される化合物と式 (XX) で示される化合物の反応は、前記した、一般式 (XVII) で示される化合物と一般式 (XIX) で示される化合物の反応と同様の方法によって行なわれる。

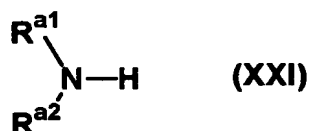
脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

- 20 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、環 D の置換基の 1 つが、 $\text{CONR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-J)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した方法で製造された一般式 (I-I) で示される化合物と一般式 (XXI)



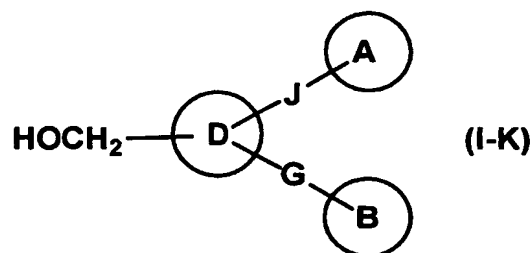
5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を、前記した一般式 (I-C) で示される化合物の合成に用いたのと同様のアミド化反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

- 10 脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、環 D の置換基の 1 つが、 H_2OH を表わす化合物、すなわち一般式 (I-K)



- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

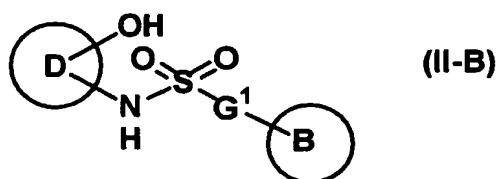
で示される化合物は、前記した方法で製造された一般式 (I-H) で示される化合物、または一般式 (I-I) で示される化合物を還元反応に付し、所

望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことにより製造することができる。

- この還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、ボランージメチルスルフィド錯体等）の存在下、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

- 10 一般式 (II) で示される化合物のうち、Gが環Dと、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ を介して結合する化合物、すなわち一般式 (II-B)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (XXII)



15

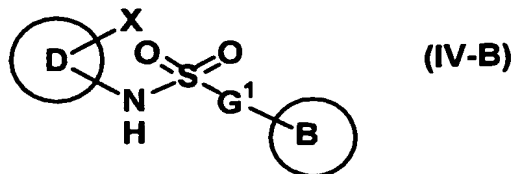
(式中、 X^1 はXと同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

- で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物を、前記した (b-2) と同様の反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことによって製造することができる。

20

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

一般式 (IV) で示される化合物のうち、Gが環Dと、 $\text{—NH—SO}_2\text{—}$ を介して結合する化合物、すなわち一般式 (IV-B)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

5 で示される化合物は、一般式 (XXIII)



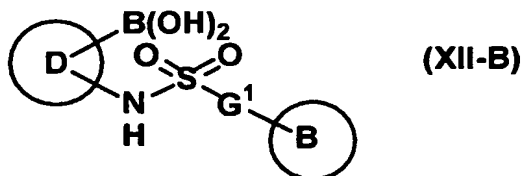
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物を、前記した (b-2) と同様の反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断

10 反応に付すことによって製造することができる。

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

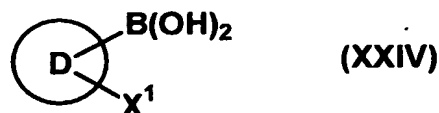
一般式 (XII) で示される化合物のうち、Gが環Dと、 $\text{—NH—SO}_2\text{—}$ を介して結合する化合物、すなわち一般式 (XII-B)



15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (XXIV)

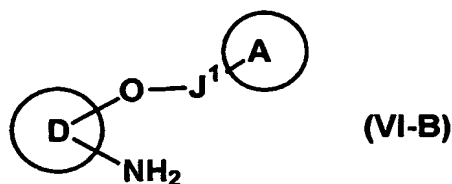


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物を、前記した (b-2) と同様の反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことによって製造することができる。

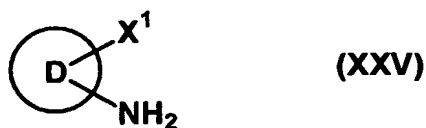
- 5 脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

一般式 (VI) で示される化合物のうち、J が環 D と酸素原子を介して結合する化合物、すなわち一般式 (VI-B)



- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (XXV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

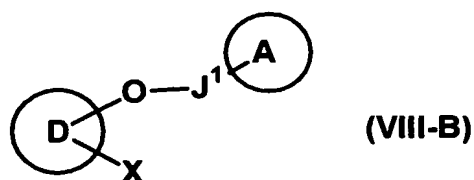
で示される化合物と、一般式 (V) で示される化合物を、前記した (a-1)

- 15 と同様の反応に付し、所望により脱保護反応および／または樹脂からの切断反応に付すことによって製造することができる。

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

一般式 (VIII) で示される化合物のうち、J が環 D と酸素原子を介して結合

- 20 する化合物、すなわち一般式 (VIII-B)

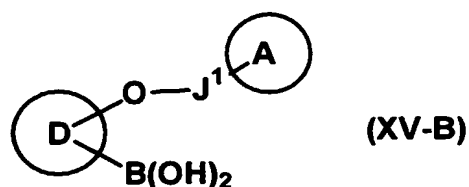


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (XXIII) で示される化合物と、一般式 (V) で示される化合物を、前記した (a - 1) と同様の反応に付し、所望により脱
5 保護反応および／または樹脂からの切断反応に付することによって製造することができる。

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

一般式 (XV) で示される化合物のうち、J が環 D と酸素原子を介して結合
10 する化合物、すなわち一般式 (XV-B)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (XXIV) で示される化合物と、一般式 (V) で示される化合物を、前記した (a - 1) と同様の反応に付し、所望により脱
15 保護反応および／または樹脂からの切断反応に付することによって製造することができる。

脱保護反応および樹脂からの切断反応は、前記した方法によって行なわれる。

その他の出発原料または試薬として用いる一般式 (II) ~ (XXV) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、
20 Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group

Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

5 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

10 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

15 本明細書中のポリスチレン樹脂を用いた反応においては、反応生成物は通常の前製手段、例えば、溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸／トルエン等）で、複数回洗浄することにより前製することができる。

〔薬理活性〕

20 実施例記載以外の薬理試験として、例えば以下に示す方法がある。以下に示す方法により本発明化合物のインビトロ（in vitro）でのCCR4拮抗作用を証明することができ、また、インビボ（in vivo）での有効性を確認することができる。

25 CCR4アンタゴニストをスクリーニングする系として、例えばCCR4がG蛋白共役7回膜貫通型受容体であることから、MDC以外のCCR4のリガンド、例えばTARC等がCCR4を介して誘導するCa²⁺イオンの一過

- 性上昇に対する効果を測定する系が実施可能である。また、国際公開第2002/30357号パンフレット、国際公開第2002/30358号パンフレット、国際公開第2002/94264号パンフレットに記載された方法、またはそれに準ずる方法によってもCCR4拮抗作用を証明することができ、前記の方法はスクリーニング法として用いることも可能である。また、ここに例示した公報には、動物を用いた実験方法も記載されており、前記の方法またはそれに準ずる方法によってCCR4アンタゴニストのインビボ (in vivo) モデルでの有効性を確認することができる。

[毒性]

- 10 本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

- 15 ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式(I)で示される本発明化合物は、CCR4拮抗作用を有することから、CCR4が関与する疾患、すなわちCCR4介在性疾患である、炎症・アレルギー性疾患[例えば、全身性炎症反応症候群(SIRS)、アナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様反応、アレルギー性血管炎、移植臓器拒絶反応、肝炎、腎炎、腎症、膀胱炎、鼻炎、関節炎、炎症性眼疾患(例えば、結膜炎等)、炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、好酸球性胃腸症等)、脳・循環器系疾患(例えば、動脈硬化症、血栓症、虚血/再還流障害、再狭窄、梗塞等)、呼吸器系疾患(例えば、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等)、皮膚疾患(例えば、皮膚炎(例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、掻痒症等)等)、自己免疫性疾患(例えば、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマト

ーデス、I型糖尿病、糸球体腎炎、シェーグレン症候群等)等]、代謝・内分泌系疾患[例えば、糖尿病等]、癌疾患[例えば、悪性新生物(例えば、白血病、癌および癌転移等)等]、感染症[例えば、ウィルス性疾患(例えば、後天性免疫不全症候群、SARS等)等]等に対する予防および/または

5 は治療剤として有用であると考えられる。

また、一般式(I)で示される本発明化合物は、生体内、特に血液中のTNF α 量を調節する作用、すなわちTNF α 調節作用、より具体的にはTNF α 産生抑制作用を有し、また、CCR4を発現するエフェクター細胞の機能(例えば、遊走等)を阻害する作用、すなわちエフェクター細胞の機能阻

10 害作用を有することから、TNF α の関与が示唆される疾患やエフェクター細胞の関与が示唆される疾患、特に上記した疾患群等の予防および/または治療剤として有用であると考えられる。

一般式(I)で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、

- 1) その化合物の予防および/または治療効果の補完および/または増強、
- 15 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
および/または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

また、併用する他の薬剤の(1)予防および/または治療効果の補完および/または増強、(2)動態・吸収改善、投与量の低減、および/または(3)

20 副作用の軽減のために本発明化合物を組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与

25 する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式(I)

で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される化合物を後に投与してもかまわない。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

- 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

- また、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

- 例えば、一般式（I）で示される化合物のアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果に対して補完および／または増強するための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug : NSAID）、免疫抑制薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、代謝促進作用薬（フォルスコリン製剤等）、ホスホジエステラーゼ阻害薬、ケモカイン阻害薬等が挙げられる。

- 一般式（I）で示される本発明化合物のアレルギー性結膜炎に対する予防および／または治療効果に対して補完および／または増強するための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、メディエーター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、ステロイド薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬、ケモカイン阻害薬等が挙げられる。

- 一般式（I）で示される本発明化合物のアレルギー性鼻炎に対する予防および／または治療効果に対して補完および／または増強するための他の薬剤

- としては、例えば、抗ヒスタミン薬、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン A_2 受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド薬、 α アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、プロスタグランジン類、一酸化窒素合成酵素阻害薬、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、ケモカイン阻害薬等が挙げられる。

- 一般式 (I) で示される化合物の喘息に対する予防および／または治療効果に対して補完および／または増強するための他の薬剤としては、例えば、
10 気管支拡張薬 (β_2 アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬等)、抗炎症薬 (ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug : NSAID) 等)、プロスタグランジン類、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、ケモカイン阻害薬、漢方薬等が挙げられる。

- ステロイド薬の外用薬としては、例えば、プロピオン酸クロベタゾール、
15 酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロド
20 ン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ペクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。
- 25 内服薬、注射剤としては、例えば、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、

酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸
プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニ
5 ゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプ
レドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロ
ン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、
酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキ
サメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

吸入剤としては、例えば、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フ
ルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、S T-1 2 6
10 P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカ
ルボネート、プラスチックスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニ
ゾロンスレブタネート、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネート等が
挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナト
15 リウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、
インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルア
ズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナト
リウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、イ
ンドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、
20 アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イ
ブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビブ
ロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チア
プロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリ
ウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム
25 酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾ
ン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカ

ム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

- 5 免疫抑制薬としては、例えば、プロトピック（FK-506）、メトトレキサート、シクロスポリン、アスコマイシン、レフルノミド、ブシラミン、サラゾスルファピリジン、シロリムス、ミコフェレートモフェチル等が挙げられる。

- 10 プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）、TX受容体（TP）等が挙げられる。

- 15 メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

- 20 抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン、ファモチジン、ラニチジン、シメチジン等が挙げられる。

- 25 ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害剤であるロリプラム、シロミラスト（商品名アリフロ）、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト（BY-217）、シパムフィリン（BRL-

61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、プランルカスト水和物、
5 モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BHL-284、ONO-4057等が挙げられる。

トロンボキサンA₂受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマ
10 トロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ド
15 キソフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK-112166)、塩酸オキシブチニン、
塩化ベタネコール、塩酸プロピペリン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベ
20 ナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、UK-112166-04、KRP-197、ダリフェナシン、YM-905、臭化メペンゾレート、臭化イプラトロピウムなどが挙げられる。

β_2 アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、
25 硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリ

ン、硫酸クロルブレンナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソブレンナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、

5 AR-C 6 8 3 9 7、レボサルブタモール、R、R-フォルモテロール、K
UR-1 2 4 6、KUL-7 2 1 1、AR-C 8 9 8 5 5、S-1 3 1 9等
が挙げられる。

ケモカイン阻害薬としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンドまたはその誘導体、および非ペプチド性低分子化合物またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

10

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、例えば、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

15 内因性リガンドの誘導体としては、例えば、AOP-RANTES、Me
t-SDF-1 α 、Me t-SDF-1 β 等が挙げられる。

ケモカインレセプターの抗体としては、例えば、Pro-140等が挙げられる。

非ペプチド性低分子化合物としては、例えば、CCR1、CCR2、CC
20 R3、CCR4、CCR5、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4受容体アンタゴニストおよびアゴニストが挙げられる。

漢方薬としては、例えば、小青竜湯、麻黄湯、麦門冬湯等が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、安全で低毒性であるので、例えばヒトやヒト以外の哺乳動物 (例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、

25 ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サル等) に対して投与することができる。

一般式 (I) で示される本発明化合物、またはその塩としての薬理学的に

許容される塩、酸付加塩、または水和物等、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 n g から 1 0 0 m g の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 n g から 1 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記
10 投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、点
15 鼻剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は
20 そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常
25 法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、
- 5 シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。
- 10 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。
- 15 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エ
- 20 ステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、
- 25 精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、

マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

5 い。

 ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメ

10 チルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等

15 含んでもよい。

 クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール

20 (プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

25 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に

展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または２種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含み、点滴剤をも包含する。例えば、筋肉への注射剤、皮下への注射剤、皮内への注射剤、動脈内への注射剤、静脈内への注射剤、腹腔内への注射剤、脊髄腔への注射剤、

静脈内への点滴剤等を含む。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。

- 5 溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これ
- 10 らは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- 15 これらの点眼剤は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩
- 20 衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無
- 25 菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して

使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

- 5 これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 10 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 15 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤、および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- 20 本発明化合物の命名について以下に示す。

本明細書中に用いた化合物名は、IUPACの規則に準じた方法によって命名したものであるか、または一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標、バージョン 6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いて命名したものである。

25

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

MSは、特に記載がない限り、ESI法（エレクトロスプレーイオン化法）を用いて陽イオン（Pos., 20 V）のみの検出を行なった。

10 HPLCの測定条件は、特に記載がない限り、以下の条件で測定を行なった。

使用したカラム：Xterra（登録商標）MS C₁₈ 5 μm、4.6 × 50mm I.D.

使用した流速：3 mL/min

使用した溶媒

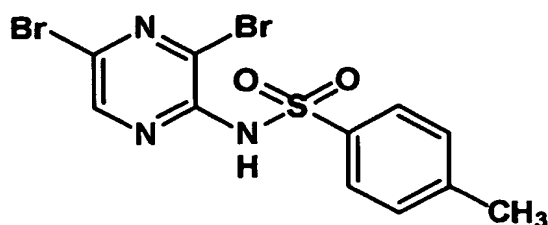
15 A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液：0.1%トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液

測定開始後 0.5 分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後2.5分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後0.01分間でA液とB
20 液の混合比を95/5に直線的に変えた。

参考例 1

2, 6-ジブロモ-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン



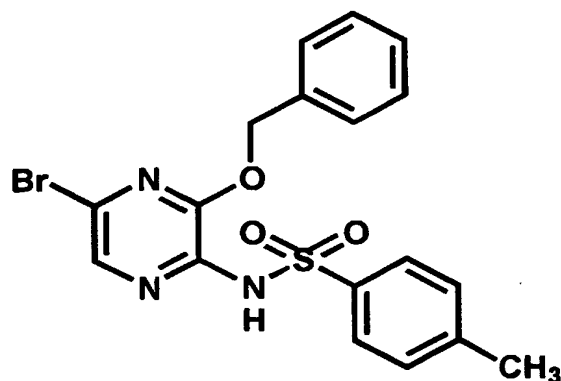
- 2, 6-ジブロモ-3-アミノピラジン (2.53 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (20 mL) 溶液に氷冷下で、60%水素化ナトリウム (1 g) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物に氷冷下で p-トルエンスルホンクロリド (1.91 g) を加えた。反応混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、濃縮した。水層を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 → 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.04 g) を得た。

TLC : R_f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 8.44(s, 1H), 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.38(d, J=8.1Hz, 2H), 2.37(s, 3H)。

15 実施例 1

6-ブロモ-2-(フェニルメチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン



ベンジルアルコール (0.153 mL) の 1, 4-ジオキサン (3 mL) 溶液に室温で 60% 水素化ナトリウム (1.18 mg) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、参考例 1 で製造した化合物 (300 mg) を加えた。反応混合物を 65°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、濃縮した。

- 5 水層を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (305 mg) を得た。

TLC : R_f 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 10 NMR (d₆-DMSO) : δ 11.12(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.85(dd, J=6.6, 1.8Hz, 2H), 7.52(dd, J=6.6, 1.8Hz, 2H), 7.43-7.34(m, 5H), 5.36(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

実施例 1 (1) ~ 1 (8)

- 15 参考例 1 で製造した化合物とベンジルアルコールの代わりに、相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作を行ない、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 1 (1)

- 20 6-ブロモ-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC : R_f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.15(br, 1H), 8.77(d, J=1.8Hz, 1H), 8.57(dd, J=5.1, 1.8Hz, 1H), 7.97-7.94(m, 2H), 7.84(d, J=8.1Hz, 2H), 7.45(dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.36(d, J=8.1Hz, 2H), 5.39(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

25

実施例 1 (2)

6-ブロモ-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.47 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.06(br, 1H), 7.91(s, 1H), 7.84(d, J=8.4Hz, 2H), 7.35(d, J=8.4Hz, 2H), 7.15(d, J=1.8Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

実施例 1 (3)

6-ブロモ-2-((3-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 7.67(d, J=8.1Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.19(d, J=1.8Hz, 1H), 7.16(d, J=8.1Hz, 2H), 7.09(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.01(d, J=8.1Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.22(t, J=5.4Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.24(t, J=5.4Hz, 2H), 2.69(s, 6H), 2.29(s, 3H)。

実施例 1 (4)

6-ブロモ-2-((3-(2-(モルホリン-4-イル)エチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 7.80(m, 3H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 7.18(d, J=1.8Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.97(d, J=8.1Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.11(t, J=5.1Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.59(m, 4H), 2.82(t, J=5.1Hz, 2H), 2.61(m, 4H), 2.34(s, 3H)。

実施例 1 (5)

6-ブロモ-2-((3-(2-ジエチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール=10:1);

- 5 NMR(d_6 -DMSO): δ 7.67(d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.19(brs, 1H), 7.16(d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.09(brd, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.01(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 4.25(t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 3.38(m, 2H), 3.12(q, $J=7.2$ Hz, 4H), 2.29(s, 3H), 1.18(t, $J=7.2$ Hz, 6H)。

10 実施例1 (6)

6-ブロモ-2-((3-(2-ジイソプロピルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=10:1);

- 15 NMR(d_6 -DMSO): δ 7.68(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.51(br, 1H), 7.19-7.15(m, 3H), 7.05(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.98(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 4.12(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.60-3.30(m, 4H), 2.29(s, 3H), 1.21(m, 12H)。

実施例1 (7)

- 20 6-ブロモ-2-((3-(2-(N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)エチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン・トリエチルアミン塩

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=9:1:

- 25 0.5);

NMR(d_6 -DMSO): δ 7.63(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.12(m, 3H), 7.01(d,

J=7.8Hz, 1H), 6.95(d, J=7.8Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.09(t, J=5.4Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.95(m, 8H), 2.80(t, J=5.4Hz, 2H), 2.70(t, J=6.0Hz, 2H), 2.59(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.12(t, J=7.5Hz, 9H)。

5 実施例 1 (8)

6-ブロモ-2-((3-ジメチルアミノメチル-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC: R_f 0.17 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 7.73(d, J=7.8Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.59(dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.53(d, J=1.8Hz, 1H), 7.24(d, J=7.8Hz, 2H), 7.15(d, J=8.7Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.18(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.69(s, 6H), 2.31(s, 3H)。

実施例 2

5, 6-ジメチル-2-((3-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

2, 6-ジブロモ-3-アミノピラジンの代わりに、2-ブロモ-3-アミノ-5, 6-ジメチルピラジン、ベンジルアルコールの代わりに、3-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-4-メトキシベンジルアルコールを用いて、参考例 1 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.30 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 7.85(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 7.13(d, J=2.1Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.05(t, J=6.0Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 2.72(t, J=6.0Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.29(s, 6H), 2.24(s, 3H), 2.18(s, 3H)。

実施例 2 (1) ~ 2 (5)

2-ブロモ-3-アミノ-5, 6-ジメチルピラジンの代わりに、相当するピラジン誘導体、3-(2-ジメチルアミノエチル) オキシ-4-メトキシベンジルアルコールの代わりに、相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 2 (1)

6-メチル-2-((3-(2-(モルホリン-4-イル) エチルオキシ)-4-メトキシフェニル) メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.85(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.27(d, J=8.4Hz, 2H), 7.13(d, J=1.8Hz, 1H), 7.00(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.92(d, J=8.1Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.16(t, J=5.7Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.69(m, 4H), 2.81(t, J=5.7Hz, 2H), 2.62(m, 4H), 2.37(s, 3H), 2.29(s, 3H)。

実施例 2 (2)

6-メチル-2-((3-(2-ジエチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル) メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 7.78(d, J=8.1Hz, 2H), 7.50(s, 1H), 7.28(d, J=8.1Hz, 2H), 7.15(s, 1H), 7.04(d, J=8.1Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.05(t, J=6.0Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.93(t, J=6.0Hz, 2H), 2.69(q, J=7.2Hz, 4H), 2.33(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.01(t, J=7.2Hz, 6H)。

実施例 2 (3)

6-メチル-2-((3-(2-ジイソプロピルアミノエチルオキシ)-4-
-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニ
5 ルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 7.79(d, J=8.1Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 7.29(d, J=8.1Hz, 2H),
7.12(s, 1H), 7.02(d, J=8.1Hz, 1H), 6.93(d, J=8.1Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 3.89(t,
J=6.9Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.08(m, 2H), 2.86(t, J=6.9Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.24(s,
10 3H), 1.00(d, J=6.3Hz, 12H)。

実施例 2 (4)

6-メチル-2-((3-(2-(N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ
エチル)アミノ)エチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)
15 -3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン・トリエチルアミ
ン塩

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=9:1:
0.5);

NMR(d_6 -DMSO): δ 7.75(d, J=8.1Hz, 2H), 7.43(s, 1H), 7.24(d, J=8.1Hz, 2H),
20 7.15(s, 1H), 7.03(d, J=8.1Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.08(t,
J=5.1Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.96(q, J=7.2Hz, 6H), 2.88(t, J=6.0Hz, 2H), 2.79(t,
J=5.1Hz, 2H), 2.68(t, J=6.0Hz, 2H), 2.54(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.20(s,
3H), 1.13(t, J=7.2Hz, 9H)。

25 実施例 2 (5)

6-メチル-2-((3-ジメチルアミノメチル-4-メトキシフェニル)

メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

TLC : R_f 0.17 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 7.79(d, J=8.4Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 7.46(m, 2H), 7.30(d, J=8.4Hz, 2H), 7.04(d, J=9.0Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.71(s, 2H), 2.37(s, 6H),
5 2.33(s, 3H), 2.24(s, 3H)。

参考例 2

2 - クロロ - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

2, 3 - ジクロロピラジン (5 g) と 4 - メチルベンゼンスルホンアミド
10 (5.74 g) のジメチルスルホキシド (60 mL) 溶液に炭酸カリウム (13.91 g) を加えた。反応混合物を 110℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水と 2 N 塩酸を加えた。析出した固体をろ過し、乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物 (7.67 g) を得た。

TLC : R_f 0.74 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR(d₆-DMSO) : δ 11.19(br, 1H), 8.22(d, J=2.4Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.38(d, J=8.4Hz, 2H), 2.37(s, 3H)。

実施例 3

2 - (フェニルメチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミ
20 ノ) ピラジン

参考例 1 で製造した化合物の代わりに、参考例 2 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

25 NMR(d₆-DMSO) : δ 10.91(brs, 1H), 7.87(d, J=8.1Hz, 2H), 7.73(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.36(m, 5H), 5.38(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

実施例 3 (1) ~ 3 (11)

参考例 2 で製造した化合物とベンジルアルコールの代わりに、相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 3 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

5

実施例 3 (1)

2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.95(s, 1H), 8.74(d, J=1.8Hz, 1H), 8.54(dd, J=4.8, 1.8Hz, 1H), 7.92(d, J=7.8Hz, 1H), 7.85(d, J=8.4Hz, 2H), 7.75(d, 3.0Hz, 1H), 7.73(d, J=3.0Hz, 1H), 7.41(dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.35(d, J=8.4Hz, 2H), 5.40(s, 2H), 2.34(s, 3H)。

15 実施例 3 (2)

2 - (2-フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

TLC : Rf 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.88(s, 1H), 7.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.71(m, 2H), 7.34(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(dd, J=7.8, 7.2Hz, 2H), 6.97(d, J=7.8Hz, 2H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 4.60(m, 2H), 4.34(m, 2H), 2.34(s, 3H)。

実施例 3 (3)

2 - ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

25

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.04(s, 1H), 8.56(d, $J=5.7$ Hz, 2H), 7.88(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.74(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.72(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=5.7$ Hz, 2H), 7.36(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.43(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

5 実施例 3 (4)

2 - ((3 - メトキシメチルオキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

T L C : R f 0.67 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.91(s, 1H), 7.86(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.82-7.64(m, 2H), 7.35(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.29(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.17(brs, 1H), 7.11(brd, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 5.34(s, 2H), 5.10(s, 2H), 3.36(s, 3H), 2.34(s, 3H)。

実施例 3 (5)

15 2 - (3 - アミノフェニルメチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

T L C : R f 0.56 (ベンゼン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.88(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.74(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.71(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.36(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.01(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.63-6.61(m, 2H), 6.57(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 2.36(s, 3H)。

20

実施例 3 (6)

2 - ((3 - (2 - ジメチルアミノエチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

T L C : R f 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.78(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.54(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.26(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.14(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.04(dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.96(d,

J=8.4Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.11(t, J=5.4Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.91(t, J=5.4Hz, 2H), 2.43(s, 6H), 2.32(s, 3H)。

実施例 3 (7)

5 2-((3-(2-(モルホリン-4-イル)エチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (CD₃OD): δ 7.99(d, J=7.8Hz, 2H), 7.64(d, J=3.0Hz, 1H), 7.62(d, J=3.0Hz, 1H), 7.29(d, J=7.8Hz, 2H), 7.14(d, J=2.1Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 4.16(t, J=5.4Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.70(m, 4H), 2.82(t, J=5.4Hz, 2H), 2.64(m, 4H), 2.38(s, 3H)。

実施例 3 (8)

15 2-((3-(2-ジエチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 7.78(d, J=8.1Hz, 2H), 7.53(d, J=2.7Hz, 1H), 7.47(d, J=2.7Hz, 1H), 7.25(d, J=8.1Hz, 2H), 7.14(d, J=1.2Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 6.96(d, J=8.1Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.12(t, J=6.0Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.08(t, J=6.0Hz, 2H), 2.84(q, J=6.9Hz, 4H), 2.32(s, 3H), 1.07(t, J=6.9Hz, 6H)。

実施例 3 (9)

25 2-((3-(2-ジイソプロピルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.81(d, J=8.1Hz, 2H), 7.60(m, 2H), 7.29(d, J=8.1Hz, 2H),
7.12(d, J=1.5Hz, 1H), 7.03(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 6.95(d, J= 8.1Hz, 1H), 5.26(s, 2H),
3.98(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.36(m, 2H), 3.03(br, 2H), 2.33(s, 3H), 1.08(d, J=7.2Hz,
5 12H)。

実施例 3 (10)

2 - ((3 - (2 - (N - メチル - N - (2 - ジメチルアミノエチル) アミ
ノ) エチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 -
10 メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン・トリエチルアミン塩

T L C : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 9 : 1 :
0.5) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.71(d, J=7.8Hz, 2H), 7.39(d, J=2.7Hz, 1H), 7.25(d, J=2.7Hz,
1H), 7.18(d, J=7.8Hz, 2H), 7.12(s, 1H), 7.00(d, J=8.1Hz, 1H), 6.97(d, J=8.1Hz, 1H),
15 5.18(s, 2H), 4.08(t, J=5.7Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 2.97(m, 8H), 2.79(t, J=5.4Hz, 2H),
2.71(t, J=5.7Hz, 2H), 2.60(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.14(t, J=7.2Hz, 9H)。

実施例 3 (11)

2 - ((3 - ジメチルアミノメチル - 4 - メトキシフェニル) メチルオキシ)
20 - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

T L C : R f 0.17 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 7.79(d, J=7.8Hz, 2H), 7.55(d, J=2.7Hz, 1H), 7.51(d, J=2.7Hz,
1H), 7.47(s, 2H), 7.26(d, J=7.8Hz, 2H), 7.06(d, J=9.3Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 3.85(s,
2H), 3.81(s, 3H), 2.46(s, 6H), 2.32(s, 3H)。

25

実施例 4

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

4-メチルベンゼンスルホンアミドの代わりに、4-クロロベンゼンスルホンアミド、ベンジルアルコールの代わりに、3-(ヒドロキシメチル)ピリジンを用いて、参考例2→実施例1と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 7) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 11.17(s, 1H), 8.74(d, J=1.8Hz, 1H), 8.54(dd, J=4.8, 1.8Hz, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.92(d, J=8.1Hz, 1H), 7.79(d, J=3.0Hz, 1H), 7.74(d, J=3.0Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 2H), 7.42(dd, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 5.41(s, 2H)。

実施例4 (1) ~ 4 (5)

4-クロロベンゼンスルホンアミドの代わりに、相当するスルホンアミド誘導体、3-(ヒドロキシメチル)ピリジンの代わりに、相当するアルコール誘導体を用いて、実施例4と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例4 (1)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC: R_f 0.68 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 11.11(s, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.76(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(dd, J=8.1, 7.2Hz, 2H), 6.97(d, J=8.1Hz, 2H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 4.61(m, 2H), 4.34(m, 2H)。

実施例4 (2)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.10(s, 1H), 8.75(d, J=2.1Hz, 1H), 8.55(dd, J=4.5, 2.1Hz,
5 1H), 8.05(dd, J=7.2, 5.1Hz, 2H), 7.93(m, 1H), 7.79(d, J=3.0Hz, 1H), 7.75(d, J=3.0Hz,
1H), 7.50-7.35(m, 3H), 5.42(s, 2H)。

実施例4 (3)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホ
10 ニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.33 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.04(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.39(t,
J=8.7Hz, 2H), 7.29(t, J=8.7Hz, 2H), 6.97(d, J=7.5Hz, 2H), 6.92(d, J=7.2Hz, 1H),
4.61(m, 2H), 4.34(m, 2H)。

15

実施例4 (4)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-エチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール=10:1);

20 NMR(d_6 -DMSO): δ 10.95(s, 1H), 8.74(d, J=1.8Hz, 1H), 8.54(dd, J=4.8, 1.8Hz,
1H), 7.93(dt, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4Hz, 2H), 7.76(d, J=3.0Hz, 1H), 7.74(d,
J=3.0Hz, 1H), 7.42(dd, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 7.38(d, J=8.4Hz, 2H), 5.40(s, 2H), 2.65(q,
J=7.5Hz, 2H), 1.16(t, J=7.5Hz, 3H)。

25 実施例4 (5)

2-(フェニルメチルオキシ)-3-(2-メトキシ-4-メチルフェニル

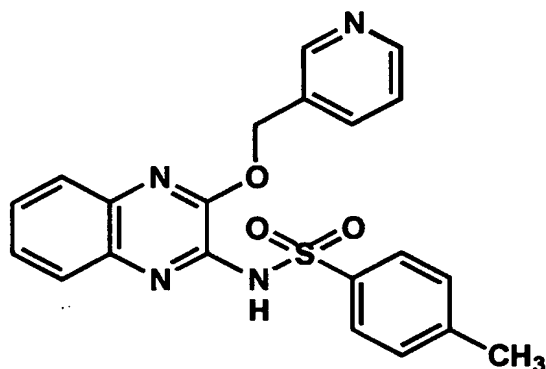
スルホニルアミノ) ピラジン

TLC: R_f 0.59 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.98(d, J=8.1Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.68(d, J=3.0Hz, 1H), 7.63(d, J=3.0Hz, 1H), 7.44-7.40(m, 5H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 5.40(s, 2H),
 5 3.72(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

実施例 5

2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニル
 スルホニルアミノ) キノキサリン



10

2, 3-ジクロロピラジンの代わりに、2, 3-ジクロロキノキサリン、
 ベンジルアルコールの代わりに、3-(ヒドロキシメチル) ピリジンを用い
 て、参考例 2 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化
 合物を得た。

15 TLC: R_f 0.22 (クロロホルム: メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 11.39(bris, 1H), 8.84(d, J=1.8Hz, 1H), 8.58(dd, J=4.5, 1.8Hz, 1H), 8.06(d, J=8.1Hz, 2H), 8.02(m, 1H), 7.80-7.65(m, 2H), 7.58-7.50(m, 2H),
 7.46(m, 1H), 7.40(d, J=8.1Hz, 2H), 5.57(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

20 実施例 5 (1) ~ 5 (17)

2, 3-ジクロロキノキサリン誘導体または相当するピラジン誘導体、4

ーメチルベンゼンスルホンアミドの代わりに、相当するスルホンアミド誘導体、ベンジルアルコールの代わりに、3-（ヒドロキシメチル）ピリジンを
用いて、実施例5と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

5 実施例5（1）

2-（2-フェノキシエチルオキシ）-3-（4-メチルフェニルスルホニルアミノ）キノキサリン

TLC：R_f 0.71（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

NMR(d₆-DMSO)：δ 11.30(br, 1H), 8.05(m, 2H), 7.70(m, 2H), 7.50(m, 2H),
10 7.40-7.28(m, 4H), 7.01-6.95(m, 3H), 4.75(m, 2H), 4.43(m, 2H), 2.33(s, 3H)。

実施例5（2）

2-（（ピリジン-4-イル）メチルオキシ）-3-（4-メチルフェニルスルホニルアミノ）キノキサリン

15 TLC：R_f 0.51（クロロホルム：メタノール＝10：1）；

NMR(d₆-DMSO)：δ 11.46(br, 1H), 8.60(m, 2H), 8.06(m, 2H), 7.73(m, 1H),
7.65(m, 1H), 7.59(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.40(m, 2H), 5.59(s, 2H), 2.34(s, 3H)。

実施例5（3）

20 2-（（ピリジン-3-イル）メチルオキシ）-3-（4-クロロフェニルスルホニルアミノ）キノキサリン

TLC：R_f 0.15（クロロホルム：メタノール＝10：1）；

NMR(d₆-DMSO)：δ 12.00-11.00(br, 1H), 8.82(d, J=1.8Hz, 1H), 8.56(dd, J=4.8,
1.8Hz, 1H), 8.14(d, J=8.4Hz, 2H), 8.01(dt, J=6.0, 1.8Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.67(d,
25 J=8.4Hz, 2H), 7.53(m, 2H), 7.44(m, 1H), 5.55(s, 2H)。

実施例 5 (4)

2- (2-フェノキシエチルオキシ) -3- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

TLC: Rf 0.83 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

- 5 NMR(d_6 -DMSO): δ 11.50(brs, 1H), 8.20-8.10(m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.67(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.52(m, 2H), 7.29(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.99(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.94(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.75(m, 2H), 4.42(m, 2H)。

実施例 5 (5)

- 10 2- ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) -3- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

TLC: Rf 0.12 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 8.58(m, 2H), 8.13(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.70-7.57 (m, 4H), 7.55(d, $J=5.7$ Hz, 2H), 7.45(m, 2H), 5.55(s, 2H)。

15

実施例 5 (6)

2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

TLC: Rf 0.15 (クロロホルム: メタノール=10:1);

- 20 NMR(d_6 -DMSO): δ 11.50(brs, 1H), 8.82(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J=4.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.21(m, 2H), 8.01(dt, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.78-7.66(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.41(m, 2H), 5.55(s, 2H)。

実施例 5 (7)

- 25 2- (2-フェノキシエチルオキシ) -3- (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

T L C : R f 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.41(brs, 1H), 8.22(m, 2H), 7.73(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.43(t, J=8.7Hz, 2H), 7.30(dd, J=8.7, 7.5Hz, 2H), 7.00(d, J=7.8Hz, 2H), 6.94(t, J=7.5Hz, 1H), 4.75(m, 2H), 4.42(m, 2H)。

5

実施例 5 (8)

2 - ((ピリジン - 4 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

T L C : R f 0.10 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR(d_6 -DMSO) : δ 8.59(m, 2H), 8.24(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.58(m, 2H), 7.51(m, 2H), 7.44(m, 2H), 5.57(s, 2H)。

実施例 5 (9)

15 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

T L C : R f 0.18 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.40(brs, 1H), 8.82(d, J=1.5Hz, 1H), 8.56(dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 2H), 8.01(m, 1H), 7.80-7.65(m, 2H), 7.60-7.48(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H), 5.55(s, 2H), 2.63(q, J=7.2Hz, 2H), 1.14(t, 20 J=7.2Hz, 3H)。

実施例 5 (10)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

25 T L C : R f 0.76 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.28(s, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H), 7.71(m, 1H), 7.66(m,

1H), 7.51(m, 2H), 7.41(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30(dd, J=8.1, 7.2Hz, 2H), 6.99(d, J=8.1Hz, 2H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 4.74(m, 2H), 4.42(m, 2H), 2.63(q, J=7.5Hz, 2H), 1.14(t, J=7.5Hz, 3H)。

5 実施例5 (11)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-エチルフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

TLC: Rf 0.10 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

10 NMR(d_6 -DMSO): δ 8.59(m, 2H), 8.08(d, J=8.1Hz, 2H), 7.74(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.59(d, J=5.7Hz, 2H), 7.51(m, 2H), 7.43(d, J=8.1Hz, 2H), 5.58(s, 2H), 2.64(q, J=7.5Hz, 2H), 1.15(t, J=7.5Hz, 3H)。

実施例5 (12)

15 2-(フェニルメチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミ
ノ)キノキサリン

TLC: Rf 0.71 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.27(s, 1H), 8.04(d, J=7.8Hz, 2H), 7.68(m, 2H), 7.58(d, J=6.9Hz, 2H), 7.51(m, 2H), 7.44-7.28(m, 5H), 5.52(s, 2H), 2.33(s, 3H)。

20 実施例5 (13)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-プロピルフェニ
ルスルホニルアミノ)キノキサリン

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

25 NMR(d_6 -DMSO): δ 11.36(brs, 1H), 8.83(d, J=1.5Hz, 1H), 8.56(dd, J=4.5, 1.5Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 2H), 8.01(d, J=4.5Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 2H), 5.55(s, 2H), 2.59(t, J=7.5Hz, 2H), 1.55(q, J=7.5Hz, 2H),

0.84(t, J=7.5Hz, 3H)。

実施例 5 (14)

6-フェニル-2-((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3-(4-
5 メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.05(brs, 1H), 8.82(d, J=2.1Hz, 1H), 8.54(dd, J=3.9, 2.1Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.99(dd, J=3.9, 1.8Hz, 3H), 7.89(d, J=8.1Hz, 2H), 7.45-7.36(m, 6H), 5.56(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

10

実施例 5 (15)

5-フェニル-2-((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3-(4-
メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

TLC : Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

15 NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.14(brs, 1H), 8.79(m, 1H), 8.55(m, 1H), 8.35(s, 1H), 7.96(m, 4H), 7.77(d, J=6.9Hz, 2H), 7.46-7.36(m, 5H), 5.47(s, 2H), 2.33(s, 3H)。

実施例 5 (16)

5-フェニル-2-(2-(N-フェニル-N-メチルアミノ) エチルオキ
20 シ) -3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

TLC : Rf 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.91(brs, 1H), 8.30(s, 1H), 7.93(d, J=8.4Hz, 2H), 7.76(d, J=8.4Hz, 2H), 7.40(m, 5H), 7.16(t, J=8.4Hz, 2H), 6.77(d, J=8.4Hz, 2H), 6.61(t, J=8.4Hz, 1H), 4.50(t, J=6.0Hz, 2H), 3.78(t, J=6.0Hz, 2H), 2.97(s, 3H), 2.34(s, 3H)。

25

実施例 5 (17)

6-フェニル-2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

NMR(CDCl₃): δ 8.21(s, 1H), 8.07(d, J=7.8Hz, 2H), 7.75(d, J=7.8Hz, 2H), 7.48-7.29(m, 11H), 4.49(br, 2H), 4.00(br, 2H), 3.31(br, 3H), 2.41(s, 3H)。

5

参考例 3

2-ブロモ-6-メチル-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

2, 6-ジブロモ-3-アミノピラジンの代わりに、2-ブロモ-3-アミノ-6-メチルピラジンを用いて、参考例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.61 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR(d₆-DMSO): δ 10.82(br, 1H), 8.13(s, 1H), 7.85(d, J=8.1Hz, 2H), 7.37(d, J=8.1Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

15

参考例 4

2-ブロモ-6-メチル-3-(N-(4-メチルフェニルスルホニル)-N-(2-トリメチルシリルエチル)アミノ)ピラジン

参考例 3 で製造した化合物 (1 g) と 2-(トリメチルシリル)エタノール (0.628 mL) の塩化メチレン (25 mL) 溶液に 1.73 mmol/g のポリマーサポートトリフェニルホスフィン (2.53 g、カタログ番号: 800380、アルゴノートテクノロジー株式会社) とジエチルアゾジカルボキシレート (1.99 mL、40%トルエン溶液) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間、室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (320 mg) を得た。

T L C : R f 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDC_l₃): δ 7.92(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30(d, J=8.4Hz, 2H), 7.15(s, 1H), 3.69(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.34(s, 3H), 0.67(m, 2H), -0.07(s, 9H)。

5 参考例 5

6-メチル-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(N-(4-メチルフェニルスルホニル)-N-(2-トリメチルシリルエチル)アミノ)ピラジン

- 10 参考例 4 で製造した化合物とベンジルアルコールの代わりに、3, 4-ジメトキシベンジルアルコールを用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) 。

実施例 6

- 15 6-メチル-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 参考例 5 で製造した化合物を過剰量の 1 N フッ化テトラブチルアンモニウムに溶解した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (88 mg) を得た。

T L C : R f 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 25 NMR(d₆-DMSO): δ 10.58(br, 1H), 7.82(d, J=8.1Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.32(d, J=8.1Hz, 2H), 7.13(d, J=1.5Hz, 1H), 7.03(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 6.94(d, J=8.1Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.74(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.27(s, 3H)。

実施例 6 (1)

6-メチル-2-((3-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 5 3, 4-ジメトキシベンジルアルコールの代わりに、3-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-4-メトキシベンジルアルコールを用いて、参考例 5→実施例 6 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- TLC: Rf 0.36 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;
- NMR(d_6 -DMSO): δ 7.78(d, J=8.1Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.28(d, J=8.1Hz, 2H),
10 7.15(d, J=1.8Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 5.23(s, 2H),
4.06(t, J=5.1Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.76(t, J=5.1Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.32(s, 6H),
2.23(s, 3H)。

参考例 6

- 15 6-ブロモ-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-アミノピラジン
- 2, 6-ジブロモ-3-アミノピラジンとベンジルアルコールの代わりに、3, 4-ジメトキシベンジルアルコールを用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。
- 20 TLC: Rf 0.35 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) ;
- NMR(d_6 -DMSO): δ 7.60(s, 1H), 7.13(d, J=1.8Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 6.49(br, 2H), 3.76(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

実施例 7

- 25 6-ブロモ-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

参考例 6 で製造した化合物と 4-メチルベンゼンスルホニルクロリドの代わりに、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、参考例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.50 (ベンゼン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 5 NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.25(br, 1H), 7.92(m, 3H), 7.63(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.14(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.04(dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

実施例 7 (1) ~ 7 (4)

- 10 参考例 6 で製造した化合物と 4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに、相当するスルホニルクロリド誘導体を用いて、実施例 7 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 7 (1)

- 15 6-ブロモ-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)ピラジン

T L C : R f 0.52 (ベンゼン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 20 NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.15(br, 1H), 7.97-7.91(m, 3H), 7.64-7.53(m, 3H), 7.15(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.05(dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H)。

実施例 7 (2)

6-ブロモ-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 25 T L C : R f 0.48 (ベンゼン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.18(br, 1H), 8.01(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.40(t, $J=8.7$ Hz,

2H), 7.14(d, J=2.4Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.1, 2.4Hz, 1H), 6.96(d, J=8.4Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H)。

実施例 7 (3)

5 6-ブロモ-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

TLC: Rf 0.60 (ベンゼン:酢酸エチル=3:1) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.10(br, 1H), 7.93(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.44(d, J=5.1Hz, 2H), 7.15(d, J=1.8Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.95(d, J=8.4Hz, 1H), 5.28(s, 10 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

実施例 7 (4)

6-ブロモ-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

15 TLC: Rf 0.60 (ベンゼン:酢酸エチル=3:1) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.32(br, 1H), 7.92(m, 1H), 7.83(s, 1H), 7.50(dt, J=1.2, 7.5Hz, 1H), 7.35(m, 2H), 7.15(d, J=1.2Hz, 1H), 7.03(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.57(s, 3H)。

20 実施例 8

6-(4-メチルフェニル)-2-((3, 4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

実施例 1 (2) で製造した化合物 (70 mg)、4-メチルフェニルホウ酸 (38 mg) と炭酸ナトリウム (60 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (1 mL) と水 (0.5 mL) 溶液にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) 25 パラジウム (II) (4.9 mg、5% N-メチルピロリドン溶液) を加えた。反

応混合物を 80℃で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1→3：1）によって精製し、

5 以下の物性値を有する本発明化合物（48 mg）を得た。

TLC：Rf 0.46（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

NMR(d_6 -DMSO)： δ 10.88(br, 1H), 8.31(s, 1H), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36(d, J=8.1Hz, 2H), 7.26(d, J=8.1Hz, 2H), 7.20(d, J=1.8Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.94(d, J=8.1Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 3.73(s, 3H), 3.72(s, 10 3H), 2.35(s, 3H), 2.33(s, 3H)。

実施例 8（1）～8（3）

4-メチルフェニルホウ酸の代わりに、相当するホウ酸誘導体を用いて、実施例 8 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

15

実施例 8（1）

6-（3-アミノフェニル）-2-（（3, 4-ジメトキシフェニル）メチルオキシ）-3-（4-メチルフェニルスルホニルアミノ）ピラジン

TLC：Rf 0.31（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）；

20 NMR(d_6 -DMSO)： δ 8.17(s, 1H), 7.87(d, J=8.1Hz, 2H), 7.35(d, J=7.8Hz, 2H), 7.23(d, J=9.3Hz, 2H), 7.10(m, 3H), 6.94(d, J=8.1Hz, 1H), 6.58(dt, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 3.73(s, 6H), 2.35(s, 3H)。

実施例 8（2）

25 6-（3-ホルミルフェニル）-2-（（3, 4-ジメトキシフェニル）メチルオキシ）-3-（4-メチルフェニルスルホニルアミノ）ピラジン

T L C : R f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.04(br, 1H), 10.07(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.33(d, J=7.8Hz, 1H), 7.90(m, 3H), 7.68(t, J=7.8Hz, 1H), 7.36(d, J=7.8Hz, 2H), 7.20(d, J=1.8Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.72(s, 6H), 2.35(s, 3H)。

実施例 8 (3)

6 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - ((3, 4 - ジメトキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

10 T L C : R f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.95(br, 1H), 8.35(s, 1H), 7.84(d, J=8.1Hz, 2H), 7.57(d, J=8.1Hz, 1H), 7.51(m, 1H), 7.35(m, 3H), 7.19(d, J=1.8Hz, 1H), 7.08(dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 6.94(m, 2H), 5.43(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.72(s, 6H), 2.34(s, 3H)。

15 実施例 9

2 - ((3 - ジメチルアミノフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

実施例 3 (5) で製造した化合物 (367 mg) の塩化メチレン (8 mL) 溶液に 37% ホルムアルデヒド水溶液 (297 μ L) を室温で加えた。混合物に 0℃ でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (839 mg) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (328 mg) を得た。

25 T L C : R f 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 10.90(s, 1H), 7.88(d, J=8.1Hz, 2H), 7.78 - 7.66(m, 2H),

7.36(d, J=8.1Hz, 2H), 7.17(t, J=8.4Hz, 1H), 6.84(brs, 1H), 6.77(brd, J=7.8Hz, 1H),
6.68(m, 1H), 5.33(s, 2H), 2.89(s, 6H), 2.36(s, 3H)。

実施例 9 (1)

5 6-(3-ジメチルアミノフェニル)-2-((3,4-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

実施例 3 (5) で製造した化合物の代わりに、実施例 8 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明
10 化合物を得た。

TLC: Rf 0.47 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.90(br, 1H), 8.30(s, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.28-7.18(m, 4H), 7.07(dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 6.92(d, J=8.1Hz, 1H), 6.74(m, 1H), 5.44(s, 2H), 3.72(s, 6H), 2.93(s, 6H), 2.35(s, 3H)。

15

実施例 10

2-(3-アセチルアミノフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

実施例 3 (5) で製造した化合物 (150 mg) の塩化メチレン (6 mL)
20 溶液にピリジン (131 μ L) と無水酢酸 (76 μ L) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、2N塩酸で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (153 mg) を得た。

25 TLC: Rf 0.22 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 10.92(s, 1H), 9.98(s, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80-7.68(m,

2H), 7.63(s, 1H), 7.56(d, J=7.5Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30(t, J=7.5Hz, 1H), 7.17(d, J=7.5Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 2.36(s, 3H), 2.04(s, 3H)。

実施例 1 1

- 5 6-プロモ-2-((3-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン・ナトリウム塩

実施例 1 (3) で製造した化合物 (120 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.217 mL) を加えた。反応混合物を 8
10 0℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (94 mg) を得た。

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 7.62(d, J=8.4Hz, 2H), 7.33(s, 1H), 7.10(m, 3H), 7.00(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.02(t, J=6.0Hz, 2H), 3.74(s,
15 3H), 2.61(t, J=6.0Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.20(s, 6H)。

実施例 1 2

6-プロモ-2-((ピリジン-1-オキシド-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 20 実施例 1 (1) で製造した化合物 (500 mg) のクロロホルム (5 mL) 溶液に 0℃で 70% m-クロロ過安息香酸 (340 mg) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル
25 =1:1→1:2→0:1→酢酸エチル: メタノール=5:1→3:1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (317 mg) を得た。

T L C : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.28(br, 1H), 8.58(s, 1H), 8.19(m, 1H), 7.89(s, 1H), 7.83(d, J=8.1Hz, 2H), 7.46(m, 2H), 7.34(d, J=8.1Hz, 2H), 5.32(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

5 実施例 13

6-ブロモ-2-((1-メチルピリジニウム-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン・クロリド

実施例 1 (1) で製造した化合物 (300 mg) のアセトン (5 mL) 溶液にヨウ化メチル (64 μ L) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。

- 10 反応混合物を濃縮した。得られた残渣のメタノール溶液を塩素イオン交換樹脂 (前洗浄 : メタノール \times 2、水 \times 2、メタノール \times 2) を通して精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (288 mg) を得た。

NMR(d_6 -DMSO) : δ 11.30(br, 1H), 9.38(s, 1H), 9.02(d, J=6.0Hz, 1H), 8.75(d, J=6.0Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.1, 6.0Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.89(d, J=8.1Hz, 2H), 7.36(d, J=8.1Hz, 2H), 5.58(s, 2H), 4.41(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

参考例 7

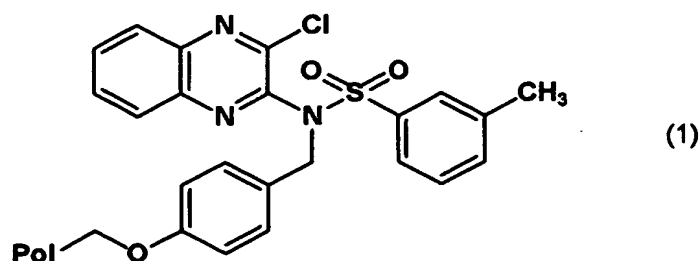
2-クロロ-3-(3-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

- 2, 3-ジクロロピラジンの代わりに 2, 3-ジクロロキノキサリンを、
20 4-メチルベンゼンスルホンアミドの代わりに 3-メチルベンゼンスルホンアミドを用いて参考例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- NMR (d_6 -DMSO) : δ 8.12 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.71 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

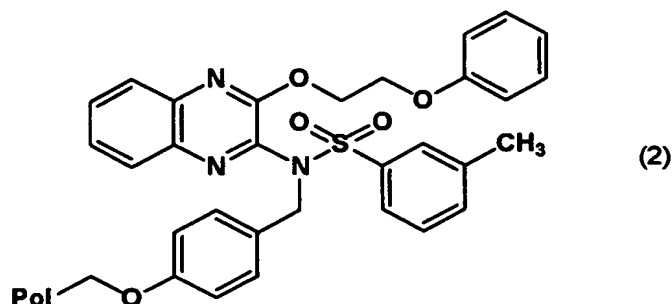
参考例 8



(以下、式中の Pol は 1 %ジビニルベンゼン共重合型ポリスチレン樹脂を表す。)

- 5 Wang 樹脂（渡辺化学工業株式会社、1 %ジビニルベンゼン共重合型ポリスチレン、100-200メッシュ、カタログ番号 A00110、0.82mmφ 1 / g、4.0 g）を無水テトラヒドロフラン（40 mL）に懸濁させ、-78℃でアルゴン雰囲気下、参考例 7 で製造した化合物（1.82 g）、トリフェニルホスフィン（1.29 g）、40 %アゾジカルボン酸ジエチルエステルのトルエン溶液（2.24
- 10 mL）を順次加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン（40 mL）で 3 回、メタノール（40 mL）で 2 回、塩化メチレン（40 mL）で 4 回順次洗浄し、乾燥し、化合物（1）（5.36 g）を得た。

15 参考例 9



参考例 8 で製造した化合物（1）（750 mg）を無水テトラヒドロフラン（6 mL）に懸濁させ、室温でアルゴン雰囲気下、2-フェノキシエタノール

ール (1.15mL)、1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (2.3mL) を順次加えた。反応混合物を 60℃で 24 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン (10mL) で 3 回、塩化メチレン (10mL) で 3 回順次洗浄し、乾燥し、化合物 (2) (834mg) を得た。

実施例 14

2- (2-フェノキシエチルオキシ) -3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

10 参考例 9 で製造した化合物 (2) (834mg) を 50%トリフルオロ酢酸の 1, 2-ジクロロエタン溶液 (10mL) に室温で懸濁させた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、得られた樹脂を 50%トリフルオロ酢酸の 1, 2-ジクロロエタン溶液 (10mL) で 3 回洗浄した。得られたろ液および洗浄液を集め、濃縮し、以下の物性値を有する本発
15 明化合物 (168mg) を得た。

TLC: Rf 0.56 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (d_6 -DMSO): δ 11.34 (br, 1H), 8.10-7.85 (m, 2H), 7.84-7.62 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 4H), 7.32 (t, J=8.1Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.97 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 2.41 (s, 3H) ;

20 HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

Mass データ : 893 ($2M+Na$)⁺, 436 ($M+H$)⁺。

実施例 14 (1) ~ 14 (210)

2, 3-ジクロロキノキサリン、相当するスルホンアミド誘導体および相
25 当するアルコール誘導体を用いて、参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 → 実施例 14 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 14 (1)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

5 HPLC保持時間(分): 3.34;

Massデータ: 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺。

実施例 14 (2)

10 2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.37;

Massデータ: 835 (2M+Na)⁺, 407 (M+H)⁺。

実施例 14 (3)

15 2-(2-((ピリジン-2-イル)エチルオキシ)-3-(2-メチルフェ
ニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.33;

Massデータ: 863 (2M+Na)⁺, 421 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (4)

2-(3-((ピリジン-3-イル)プロピルオキシ)-3-(4-メトキシ
フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.36;

Massデータ: 923 (2M+Na)⁺, 451 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (5)

2- (2- (N-メチル-N-ベンジルアミノ) エチルオキシ) -3- (4-
-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.50 ;

Massデータ : 463 (M+H)⁺, 242。

5

実施例 14 (6)

2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) -3- (4-
-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.64 ;

10 Massデータ : 449 (M+H)⁺。

実施例 14 (7)

2- (2- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3-
- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.61 ;

Massデータ : 438 (M+H)⁺。

実施例 14 (8)

20 2- (2-フェノキシエチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニ
ルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Massデータ : 893 (2M+Na)⁺, 436 (M+H)⁺。

実施例 14 (9)

25 2- (3-フェニルプロピルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニ
ルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 4.31 ;

Massデータ : 889 (2M+Na)⁺, 434 (M+H)⁺。

実施例 14 (10)

- 5 2-(4-フェニルブチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 4.40 ;

Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

10 実施例 14 (11)

- 2-(2-(チオフエン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 4.17 ;

Massデータ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

15

実施例 14 (12)

- 2-(3-(ピリジン-3-イル)プロピルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

- 20 Massデータ : 435 (M+H)⁺。

実施例 14 (13)

- 2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

- 25 HPLC保持時間(分) : 4.23 ;

Massデータ : 464 (M+H)⁺。

実施例 14 (14)

2- (2- (ピリジン-2-イル) エチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ;

Mass データ : 421 (M+H)⁺。

実施例 14 (15)

10 2- (3- (ピリジン-2-イル) プロピルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass データ : 435 (M+H)⁺。

実施例 14 (16)

15 2- (2- (ピリジン-4-イル) エチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass データ : 421 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (17)

2- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.93 ;

Mass データ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (18)

2- (シクロヘキシルメチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.47 ;

Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

5

実施例 14 (19)

2- (2- (ピペリジン-1-イル) エチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.37 ;

10 Massデータ : 427 (M+H)⁺。

実施例 14 (20)

2- (2-シクロペンチルエチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 4.48 ;

Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

実施例 14 (21)

2- (2- (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

20

HPLC保持時間 (分) : 3.30 ;

Massデータ : 429 (M+H)⁺。

実施例 14 (22)

2- (2- (ピラゾール-1-イル) エチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

25

HPLC保持時間 (分) : 3.75 ;

Mass データ : 410 (M+H)⁺。

実施例 14 (23)

- 5 2- (2-シクロプロピルエチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.20 ;

Mass データ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

10 実施例 14 (24)

- 2- ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass データ : 407 (M+H)⁺, 242。

15

実施例 14 (25)

- 2- (2-シクロヘキシルエチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.55 ;

- 20 Mass データ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

実施例 14 (26)

- 2- (3- (ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.42 ;

Mass データ : 441 (M+H)⁺。

実施例 1 4 (2 7)

2 - (シクロペンチルメチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

5 H P L C 保持時間 (分) : 4.35 ;

M a s s データ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

実施例 1 4 (2 8)

10 2 - (2 - フェニルエチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 4.21 ;

M a s s データ : 420 (M+H)⁺。

実施例 1 4 (2 9)

15 2 - ((ピリジン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.33 ;

M a s s データ : 393 (M+H)⁺, 302。

20 実施例 1 4 (3 0)

2 - ((ピリジン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (2 - メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.38 ;

M a s s データ : 407 (M+H)⁺, 316。

25

実施例 1 4 (3 1)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(3-メチルフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.42;

Massデータ: 407 (M+H)⁺。

5

実施例14(32)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.36;

10 Massデータ: 423 (M+H)⁺。

実施例14(33)

2-(2-シクロヘキシルエチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミ
ノ)キノキサリン

15 HPLC保持時間(分): 4.48;

Massデータ: 412 (M+H)⁺。

実施例14(34)

2-(2-シクロヘキシルエチルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスル
ホニルアミノ)キノキサリン

20

HPLC保持時間(分): 4.57;

Massデータ: 426 (M+H)⁺。

実施例14(35)

2-(2-シクロヘキシルエチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスル
ホニルアミノ)キノキサリン

25

HPLC保持時間(分) : 4.59 ;

Massデータ : 426 (M+H)⁺。

実施例 14 (36)

- 5 2- (2-シクロヘキシルエチルオキシ) - 3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 4.50 ;

Massデータ : 442 (M+H)⁺。

10 実施例 14 (37)

2- (3- (ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) - 3- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Massデータ : 427 (M+H)⁺。

15

実施例 14 (38)

2- (3- (ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) - 3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

- 20 Massデータ : 441 (M+H)⁺。

実施例 14 (39)

2- (3- (ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) - 3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

- 25 HPLC保持時間(分) : 3.42 ;

Massデータ : 441 (M+H)⁺。

実施例 14 (40)

2- (3- (ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass データ : 457 (M+H)⁺。

実施例 14 (41)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) -3- (フェニルスルホニルアミノ)

10 キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.26 ;

Mass データ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

実施例 14 (42)

15 2- (シクロペンチルメチルオキシ) -3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.35 ;

Mass データ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (43)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) -3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.35 ;

Mass データ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (44)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) - 3- (4-メトキシフェニルスルホ
ニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.28 ;

Massデータ : 849 (2M+Na)⁺, 414 (M+H)⁺。

5

実施例 14 (45)

2- (2-フェニルエチルオキシ) - 3- (フェニルスルホニルアミノ) キ
ノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.13 ;

10 Massデータ : 833 (2M+Na)⁺, 406 (M+H)⁺。

実施例 14 (46)

2- (2-フェニルエチルオキシ) - 3- (2-メチルフェニルスルホニル
アミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Massデータ : 861 (2M+Na)⁺, 420 (M+H)⁺。

実施例 14 (47)

2- (2-フェニルエチルオキシ) - 3- (3-メチルフェニルスルホニル
アミノ) キノキサリン

20

HPLC保持時間 (分) : 4.23 ;

Massデータ : 861 (2M+Na)⁺, 420 (M+H)⁺。

実施例 14 (48)

2- (2-フェニルエチルオキシ) - 3- (4-メトキシフェニルスルホニ
ルアミノ) キノキサリン

25

H P L C 保持時間 (分) : 4.15 ;

M a s s データ : 893 (2M+Na)⁺, 436 (M+H)⁺。

実施例 1 4 (4 9)

- 5 2 - (2 - (N - メチル - N - ベンジルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (2 -
メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.49 ;

M a s s データ : 463 (M+H)⁺。

10 実施例 1 4 (5 0)

- 2 - (2 - (N - メチル - N - ベンジルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (3 -
メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.49 ;

M a s s データ : 463 (M+H)⁺。

15

実施例 1 4 (5 1)

- 2 - (2 - (N - メチル - N - ベンジルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (フ
フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.40 ;

- 20 M a s s データ : 449 (M+H)⁺。

実施例 1 4 (5 2)

- 2 - (2 - (N - メチル - N - ベンジルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4 -
メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

- 25 H P L C 保持時間 (分) : 3.42 ;

M a s s データ : 479 (M+H)⁺。

実施例 14 (53)

2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) -3- (2-
メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;

Massデータ : 449 (M+H)⁺。

実施例 14 (54)

2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) -3- (3-
10 メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;

Massデータ : 449 (M+H)⁺。

実施例 14 (55)

15 2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) -3- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Massデータ : 435 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (56)

2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) -3- (4-
メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Massデータ : 465 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (57)

2- (2- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3
- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.60 ;

Massデータ : 897 (2M+Na)⁺, 438 (M+H)⁺。

5

実施例 14 (58)

2- (2- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3
- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.64 ;

10 Massデータ : 897 (2M+Na)⁺, 438 (M+H)⁺。

実施例 14 (59)

2- (2- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3
- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Massデータ : 869 (2M+Na)⁺, 424 (M+H)⁺。

実施例 14 (60)

2- (2- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3
20 - (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

Massデータ : 929 (2M+Na)⁺, 454 (M+H)⁺。

実施例 14 (61)

25 2- (2-フェノキシエチルオキシ) -3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass データ : 893 (2M+Na)⁺, 436 (M+H)⁺。

実施例 14 (62)

- 5 2- (3-ベンジルオキシプロピルオキシ) - 3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Mass データ : 949 (2M+Na)⁺, 464 (M+H)⁺。

10 実施例 14 (63)

- 2- (2-フェノキシエチルオキシ) - 3- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass データ : 865 (2M+Na)⁺, 422 (M+H)⁺。

15

実施例 14 (64)

- 2- (2-フェノキシエチルオキシ) - 3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.08 ;

- 20 Mass データ : 925 (2M+Na)⁺, 452 (M+H)⁺。

実施例 14 (65)

- 2- (3-フェニルプロピルオキシ) - 3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass データ : 889 (2M+Na)⁺, 434 (M+H)⁺, 120。

実施例 14 (66)

2- (3-フェニルプロピルオキシ) - 3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Massデータ : 889 (2M+Na)⁺, 434 (M+H)⁺, 120。

実施例 14 (67)

2- (3-フェニルプロピルオキシ) - 3- (フェニルスルホニルアミノ)

10 キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Massデータ : 861 (2M+Na)⁺, 420 (M+H)⁺, 120。

実施例 14 (68)

15 2- (3-フェニルプロピルオキシ) - 3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.24 ;

Massデータ : 921 (2M+Na)⁺, 450 (M+H)⁺, 120。

20 実施例 14 (69)

2- (4-フェニルブチルオキシ) - 3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.39 ;

Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (70)

2- (4-フェニルブチルオキシ) - 3- (3-メチルフェニルスルホニル
アミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.41 ;

Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

5

実施例 14 (71)

2- (4-フェニルブチルオキシ) - 3- (フェニルスルホニルアミノ) キ
ノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

10 Massデータ : 889 (2M+Na)⁺, 434 (M+H)⁺。

実施例 14 (72)

2- (4-フェニルブチルオキシ) - 3- (4-メトキシフェニルスルホニ
ルアミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Massデータ : 949 (2M+Na)⁺, 464 (M+H)⁺。

実施例 14 (73)

2- (2- (チオフエン-2-イル) エチルオキシ) - 3- (2-メチルフ
20 エニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

Massデータ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

実施例 14 (74)

25 2- (2- (チオフエン-2-イル) エチルオキシ) - 3- (3-メチルフ
エニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

Mass データ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

実施例 14 (75)

- 5 2- (2- (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) -3- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.09 ;

Mass データ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

10 実施例 14 (76)

- 2- (2- (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) -3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.10 ;

Mass データ : 905 (2M+Na)⁺, 442 (M+H)⁺。

15

実施例 14 (77)

- 2- (3- (ピリジン-3-イル) プロピルオキシ) -3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

- 20 Mass データ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

実施例 14 (78)

- 2- (3- (ピリジン-3-イル) プロピルオキシ) -3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass データ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

実施例 14 (79)

2- (3- (ピリジン-3-イル) プロピルオキシ) -3- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass データ : 863 (2M+Na)⁺, 421 (M+H)⁺。

実施例 14 (80)

10 2- (3-ベンジルオキシプロピルオキシ) -3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.22 ;

Mass データ : 949 (2M+Na)⁺, 464 (M+H)⁺。

実施例 14 (81)

15 2- (3-ベンジルオキシプロピルオキシ) -3- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.13 ;

Mass データ : 921 (2M+Na)⁺, 450 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (82)

2- (3- (ベンジルオキシ) プロピルオキシ) -3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.13 ;

Mass データ : 981 (2M+Na)⁺, 480 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (83)

2- (2- (ピリジン-2-イル) エチルオキシ) -3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.34 ;

Massデータ : 863 (2M+Na)⁺, 421 (M+H)⁺。

5

実施例 14 (84)

2- (2- (ピリジン-2-イル) エチルオキシ) -3- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

10 Massデータ : 835 (2M+Na)⁺, 407 (M+H)⁺。

実施例 14 (85)

2- (2- (ピリジン-2-イル) エチルオキシ) -3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Massデータ : 895 (2M+Na)⁺, 437 (M+H)⁺。

実施例 14 (86)

2- (3- (ピリジン-2-イル) プロピルオキシ) -3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

20

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

実施例 14 (87)

2- (3- (ピリジン-2-イル) プロピルオキシ) -3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

25

HPLC保持時間(分) : 3.38 ;

Massデータ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

実施例 14 (88)

- 5 2- (3- (ピリジン-2-イル) プロピルオキシ) -3- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.31 ;

Massデータ : 863 (2M+Na)⁺, 421 (M+H)⁺。

- 10 実施例 14 (89)

2- (3- (ピリジン-2-イル) プロピルオキシ) -3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Massデータ : 923 (2M+Na)⁺, 451 (M+H)⁺, 332。

15

実施例 14 (90)

2- (2- (ピリジン-4-イル) エチルオキシ) -3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

- 20 Massデータ : 841 (2M+H)⁺, 421 (M+H)⁺。

実施例 14 (91)

2- (2- (ピリジン-4-イル) エチルオキシ) -3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

- 25 HPLC保持時間(分) : 3.34 ;

Massデータ : 841 (2M+H)⁺, 421 (M+H)⁺。

実施例 1 4 (9 2)

2 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチルオキシ) - 3 - (フェニルスルホ
ニルアミノ) キノキサリン

5 H P L C 保持時間 (分) : 3.27 ;

M a s s データ : 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺。

実施例 1 4 (9 3)

10 2 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - メトキシフ
ェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.29 ;

M a s s データ : 873 (2M+H)⁺, 437 (M+H)⁺。

実施例 1 4 (9 4)

15 2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (2 - メチ
ルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.93 ;

M a s s データ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

20 実施例 1 4 (9 5)

2 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシ) - 3 - (3 - メチ
ルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.93 ;

M a s s データ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

25

実施例 1 4 (9 6)

2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシ)-3-(フェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.82;

Massデータ: 793 (2M+Na)⁺, 386 (M+H)⁺。

5

実施例14(97)

2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メト
キシフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.84;

10 Massデータ: 853 (2M+Na)⁺, 416 (M+H)⁺。

実施例14(98)

2-(シクロヘキシルメチルオキシ)-3-(2-メチルフェニルスルホニ
ルアミノ)キノキサリン

15 HPLC保持時間(分): 4.50;

Massデータ: 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

実施例14(99)

2-((シクロヘキシル)メチルオキシ)-3-(3-メチルフェニルスル
ホニルアミノ)キノキサリン

20

HPLC保持時間(分): 4.48;

Massデータ: 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

実施例14(100)

2-(シクロヘキシルメチルオキシ)-3-(フェニルスルホニルアミノ)
キノキサリン

25

HPLC保持時間 (分) : 4.37 ;

Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

実施例 14 (101)

- 5 2- (シクロヘキシルメチルオキシ) - 3- (4-メトキシフェニルスルホ
ニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.39 ;

Massデータ : 877 (2M+Na)⁺, 428 (M+H)⁺。

10 実施例 14 (102)

- 2- (2- (ピペリジン-1-イル) エチルオキシ) - 3- (2-メチルフ
ェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.35 ;

Massデータ : 427 (M+H)⁺。

15

実施例 14 (103)

- 2- (2- (ピペリジン-1-イル) エチルオキシ) - 3- (3-メチルフ
ェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

- 20 Massデータ : 427 (M+H)⁺。

実施例 14 (104)

- 2- (2- (ピペリジン-1-イル) エチルオキシ) - 3- (フェニルスル
ホニルアミノ) キノキサリン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Massデータ : 413 (M+H)⁺。

実施例 14 (105)

2- (2- (ピペリジン-1-イル) エチルオキシ) -3- (4-メトキシ
フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass データ : 443 (M+H)⁺。

実施例 14 (106)

2- (2-シクロペンチルエチルオキシ) -3- (2-メチルフェニルスル
10 ホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.46 ;

Mass データ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

実施例 14 (107)

15 2- (2-シクロペンチルエチルオキシ) -3- (3-メチルフェニルスル
ホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.46 ;

Mass データ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (108)

2- (2-シクロペンチルエチルオキシ) -3- (フェニルスルホニルアミ
ノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.37 ;

Mass データ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (109)

2- (2-シクロペンチルエチルオキシ) - 3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.39 ;

Massデータ : 877 (2M+Na)⁺, 428 (M+H)⁺。

5

実施例 14 (1 1 0)

2- (2- (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) - 3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

10 Massデータ : 879 (2M+Na)⁺, 429 (M+H)⁺。

実施例 14 (1 1 1)

2- (2- (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) - 3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

Massデータ : 879 (2M+Na)⁺, 429 (M+H)⁺。

実施例 14 (1 1 2)

2- (2- (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) - 3- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

20

HPLC保持時間 (分) : 3.22 ;

Massデータ : 415 (M+H)⁺。

実施例 14 (1 1 3)

2- (2- (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) - 3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

25

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Mass データ : 911 (2M+Na)⁺, 445 (M+H)⁺。

実施例 14 (114)

- 5 2- (2- (ピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3- (2-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.77 ;

Mass データ : 841 (2M+Na)⁺, 410 (M+H)⁺。

- 10 実施例 14 (115)

2- (2- (ピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3- (3-メチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.77 ;

Mass データ : 841 (2M+Na)⁺, 410 (M+H)⁺。

15

実施例 14 (116)

2- (2- (ピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3- (フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;

- 20 Mass データ : 813 (2M+Na)⁺, 396 (M+H)⁺。

実施例 14 (117)

2- (2- (ピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.71 ;

Mass データ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

実施例 14 (118)

2- (2-シクロプロピルエチルオキシ) - 3- (2-メチルフェニルスル
ホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

Massデータ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

実施例 14 (119)

2- (2-シクロプロピルエチルオキシ) - 3- (3-メチルフェニルスル
10 ホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

Massデータ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

実施例 14 (120)

15 2- (2-シクロプロピルエチルオキシ) - 3- (フェニルスルホニルアミ
ノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.10 ;

Massデータ : 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (121)

2- (2-シクロプロピルエチルオキシ) - 3- (4-メトキシフェニルス
ルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.11 ;

Massデータ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (122)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(2-メチルフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.33;

Massデータ: 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺。

5

実施例14(123)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(3-メチルフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.33;

10 Massデータ: 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺。

実施例14(124)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(フェニルスルホニル
アミノ)キノキサリン

15 HPLC保持時間(分): 3.27;

Massデータ: 785 (2M+H)⁺, 393 (M+H)⁺。

実施例14(125)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニ
ルスルホニルアミノ)キノキサリン

20

HPLC保持時間(分): 3.29;

Massデータ: 845 (2M+H)⁺, 423 (M+H)⁺。

実施例14(126)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(2-メチルフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

25

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Mass データ : 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺。

実施例 14 (127)

- 5 2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(3-メチルフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass データ : 813 (2M+H)⁺, 407 (M+H)⁺。

10 実施例 14 (128)

- 2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(フェニルスルホニル
アミノ)キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Mass データ : 785 (2M+H)⁺, 393 (M+H)⁺。

15

実施例 14 (129)

- 2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-メトキシフェニ
ルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

- 20 Mass データ : 845 (2M+H)⁺, 423 (M+H)⁺。

実施例 14 (130)

- 2-(2-(N-メチル-N-ベンジルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-
シアノフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass データ : 474 (M+H)⁺。

実施例 14 (131)

2- (2- (N-メチル-N-ベンジルアミノ) エチルオキシ) -3- (4-
-ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.55 ;

Mass データ : 529 (M+H)⁺。

実施例 14 (132)

10 2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) -3- (4-
-シアノフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass データ : 460 (M+H)⁺。

実施例 14 (133)

15 2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) -3- (4-
-ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.78 ;

Mass データ : 513 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (134)

2- (2-フェノキシエチルオキシ) -3- (4-シアノフェニルスルホニ
ルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.04 ;

Mass データ : 469 (M+Na)⁺, 447 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (135)

2- (2-フェノキシエチルオキシ) - 3- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

Massデータ : 522 (M+Na)⁺, 500 (M+H)⁺.

5

実施例 14 (136)

2- (3-フェニルプロピルオキシ) - 3- (4-シアノフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

10 Massデータ : 467 (M+Na)⁺, 445 (M+H)⁺.

実施例 14 (137)

2- (3-フェニルプロピルオキシ) - 3- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 4.43 ;

Massデータ : 520 (M+Na)⁺, 498 (M+H)⁺.

実施例 14 (138)

2- (4-フェニルブチルオキシ) - 3- (4-シアノフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

20

HPLC保持時間 (分) : 4.28 ;

Massデータ : 481 (M+Na)⁺, 459 (M+H)⁺.

実施例 14 (139)

2- (4-フェニルブチルオキシ) - 3- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

25

HPLC保持時間(分) : 4.52 ;

Massデータ : 534 (M+Na)⁺, 512 (M+H)⁺。

実施例 14 (140)

- 5 2-(3-(ピリジン-3-イル)プロピルオキシ)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Massデータ : 446 (M+H)⁺。

- 10 実施例 14 (141)

2-(3-(ピリジン-3-イル)プロピルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.47 ;

Massデータ : 499 (M+H)⁺。

15

実施例 14 (142)

2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 4.11 ;

- 20 Massデータ : 497 (M+Na)⁺, 475 (M+H)⁺。

実施例 14 (143)

2-(3-ベンジルオキシプロピルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

- 25 HPLC保持時間(分) : 4.34 ;

Massデータ : 550 (M+Na)⁺, 528 (M+H)⁺。

実施例 14 (144)

2- (2- (ピリジン-2-イル) エチルオキシ) -3- (4-シアノフェ
ニルスルホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.27 ;

Mass データ : 432 (M+H)⁺。

実施例 14 (145)

2- (2- (ピリジン-2-イル) エチルオキシ) -3- (4-プロモフェ
10 ニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ;

Mass データ : 485 (M+H)⁺。

実施例 14 (146)

15 2- (3- (ピリジン-2-イル) プロピルオキシ) -3- (4-シアノフ
ェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ;

Mass データ : 446 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (147)

2- (3- (ピリジン-2-イル) プロピルオキシ) -3- (4-プロモフ
ェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass データ : 499 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (148)

2- (2- (ピリジン-4-イル) エチルオキシ) -3- (4-シアノフェ
ニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

Massデータ : 432 (M+H)⁺。

5

実施例14 (149)

2- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシ) -3- (4-シア
ノフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.82 ;

10 Massデータ : 433 (M+Na)⁺, 411 (M+H)⁺。

実施例14 (150)

2- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシ) -3- (4-プロ
モフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;

Massデータ : 486 (M+Na)⁺, 464 (M+H)⁺。

実施例14 (151)

2- (シクロヘキシルメチルオキシ) -3- (4-シアノフェニルスルホニ
20 ルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.35 ;

Massデータ : 423 (M+H)⁺。

実施例14 (152)

25 2- (シクロヘキシルメチルオキシ) -3- (4-プロモフェニルスルホニ
ルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 4.59 ;

Massデータ : 476 (M+H)⁺。

実施例14 (153)

- 5 2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.29 ;

Massデータ : 438 (M+H)⁺。

- 10 実施例14 (154)

2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.44 ;

Massデータ : 491 (M+H)⁺。

15

実施例14 (155)

2-(2-シクロペンチルエチルオキシ)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 4.33 ;

- 20 Massデータ : 423 (M+H)⁺。

実施例14 (156)

2-(2-シクロペンチルエチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

- 25 HPLC保持時間(分) : 4.59 ;

Massデータ : 476 (M+H)⁺。

実施例 14 (157)

2- (2- (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) -3- (4-シアノフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.22 ;

Mass データ : 440 (M+H)⁺。

実施例 14 (158)

10 2- (2- (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) -3- (4-ブロモフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass データ : 493 (M+H)⁺。

実施例 14 (159)

15 2- (2-シクロプロピルエチルオキシ) -3- (4-シアノフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

Mass データ : 395 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (160)

2- (2-シクロプロピルエチルオキシ) -3- (4-ブロモフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.33 ;

Mass データ : 448 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (161)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-シアノフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.34;

Massデータ: 418 (M+H)⁺。

5

実施例14 (162)

2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.53;

10 Massデータ: 471 (M+H)⁺。

実施例14 (163)

2-(2-シクロヘキシルエチルオキシ)-3-(4-シアノフェニルスル
ホニルアミノ)キノキサリン

15 HPLC保持時間(分): 4.45;

Massデータ: 437 (M+H)⁺。

実施例14 (164)

2-(2-シクロヘキシルエチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニルスル
ホニルアミノ)キノキサリン

20

HPLC保持時間(分): 4.72;

Massデータ: 490 (M+H)⁺。

実施例14 (165)

25 2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)-3-(4-シアノ
フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Massデータ : 452 (M+H)⁺。

実施例 14 (166)

- 5 2- (3- (ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -3- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.49 ;

Massデータ : 505 (M+H)⁺。

10 実施例 14 (167)

- 2- (2-フェニルエチルオキシ) -3- (4-シアノフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 4.10 ;

Massデータ : 453 (M+Na)⁺, 431 (M+H)⁺。

15

実施例 14 (168)

- 2- (2-フェニルエチルオキシ) -3- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 4.34 ;

- 20 Massデータ : 506 (M+Na)⁺, 484 (M+H)⁺。

実施例 14 (169)

- 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-シアノフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

- 25 HPLC保持時間(分) : 3.25 ;

Massデータ : 418 (M+H)⁺。

実施例 14 (170)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

5 HPLC保持時間(分): 3.40;

Massデータ: 471 (M+H)⁺。

実施例 14 (171)

10 2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-シアノフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.25;

Massデータ: 418 (M+H)⁺。

実施例 14 (172)

15 2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-ブロモフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.40;

Massデータ: 471 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (173)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.80;

Massデータ: 453 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (174)

2- (2-フェノキシエチルオキシ) - 3- (4-フルオロフェニルスルホ
ニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.28 ;

Massデータ : 901 (2M+Na)⁺, 440 (M+H)⁺。

5

実施例 14 (175)

2- (2- (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) - 3- (4-フルオロ
フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

10 Massデータ : 881 (2M+Na)⁺, 430 (M+H)⁺。

実施例 14 (176)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) - 3- (4-フルオロフェニルスルホ
ニルアミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 4.50 ;

Massデータ : 825 (2M+Na)⁺, 402 (M+H)⁺。

実施例 14 (177)

2- (2-フェニルエチルオキシ) - 3- (4-フルオロフェニルスルホ
ニルアミノ) キノキサリン

20

HPLC保持時間 (分) : 4.35 ;

Massデータ : 869 (2M+Na)⁺, 424 (M+H)⁺。

実施例 14 (178)

2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-フルオロフェニ
ルスルホニルアミノ) キノキサリン

25

HPLC保持時間(分) : 3.44 ;

Massデータ : 821 (2M+H)⁺, 411 (M+H)⁺。

実施例14 (179)

- 5 2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.44 ;

Massデータ : 411 (M+H)⁺。

10 実施例14 (180)

- 2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-クロロフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 3.91 ;

Massデータ : 469 (M+H)⁺。

15

実施例14 (181)

- 2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-クロロフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分) : 4.41 ;

- 20 Massデータ : 933 (2M+Na)⁺, 456 (M+H)⁺。

実施例14 (182)

- 2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-クロロフェニル
スルホニルアミノ)キノキサリン

- 25 HPLC保持時間(分) : 3.64 ;

Massデータ : 875 (2M+Na)⁺, 427 (M+H)⁺。

実施例 14 (183)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) - 3- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC 保持時間 (分) : 4.63 ;

Mass データ : 857 (2M+Na)⁺, 418 (M+H)⁺。

実施例 14 (184)

10 2- (2-フェニルエチルオキシ) - 3- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.48 ;

Mass データ : 901 (2M+Na)⁺, 440 (M+H)⁺。

実施例 14 (185)

15 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.55 ;

Mass データ : 427 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (186)

2- ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.55 ;

Mass データ : 427 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (187)

2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) -3- (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.93 ;

Mass データ : 463 (M+H)⁺。

5

実施例 14 (188)

2- (2-フェノキシエチルオキシ) -3- (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.43 ;

10 Mass データ : 921 (2M+Na)⁺, 450 (M+H)⁺。

実施例 14 (189)

2- (2- (チオフエン-2-イル) エチルオキシ) -3- (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

15 HPLC保持時間 (分) : 4.46 ;

Mass データ : 901 (2M+Na)⁺, 440 (M+H)⁺。

実施例 14 (190)

2- ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) -3- (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

20

HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass データ : 863 (2M+Na)⁺, 421 (M+H)⁺。

実施例 14 (191)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) -3- (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

25

H P L C 保持時間 (分) : 4.65 ;

M a s s データ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

実施例 1 4 (1 9 2)

- 5 2 - (2 - フェニルエチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニルスルホニル
アミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 4.50 ;

M a s s データ : 889 (2M+Na)⁺, 434 (M+H)⁺。

10 実施例 1 4 (1 9 3)

2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.58 ;

M a s s データ : 841 (2M+H)⁺, 421 (M+H)⁺。

15

実施例 1 4 (1 9 4)

2 - ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - エチルフェニル
スルホニルアミノ) キノキサリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.56 ;

- 20 M a s s データ : 841 (2M+H)⁺, 421 (M+H)⁺。

実施例 1 4 (1 9 5)

2 - (2 - (N - メチル - N - フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4
- プロピルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

- 25 H P L C 保持時間 (分) : 4.04 ;

M a s s データ : 477 (M+H)⁺。

実施例 14 (196)

2- (2-フェノキシエチルオキシ) -3- (4-プロピルフェニルスルホ
ニルアミノ) キノキサリン

5 HPLC 保持時間 (分) : 4.52 ;

Mass データ : 949 (2M+Na)⁺, 464 (M+H)⁺。

実施例 14 (197)

10 2- (2- (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) -3- (4-プロピル
フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.55 ;

Mass データ : 929 (2M+Na)⁺, 454 (M+H)⁺。

実施例 14 (198)

15 2- ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) -3- (4-プロピルフェニ
ルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.77 ;

Mass データ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

20 実施例 14 (199)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) -3- (4-プロピルフェニルスルホ
ニルアミノ) キノキサリン

HPLC 保持時間 (分) : 4.76 ;

Mass データ : 873 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

25

実施例 14 (200)

2- (2-フェニルエチルオキシ) - 3- (4-プロピルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.61 ;

Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

5

実施例 14 (201)

2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-プロピルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

10 Massデータ : 869 (2M+H)⁺, 435 (M+H)⁺。

実施例 14 (202)

2- ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3- (4-プロピルフェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.67 ;

Massデータ : 869 (2M+H)⁺, 435 (M+H)⁺。

実施例 14 (203)

2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3- (4- (1-メチルエチル) フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

20

HPLC保持時間 (分) : 4.04 ;

Massデータ : 975 (M+Na)⁺, 477 (M+H)⁺。

実施例 14 (204)

25 2- (2-フェノキシエチルオキシ) - 3- (4- (1-メチルエチル) フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.48 ;

Massデータ : 949 (2M+H)⁺, 464 (M+H)⁺。

実施例 14 (205)

- 5 2- (2- (チオフエン-2-イル) エチルオキシ) -3- (4- (1-メチルエチル) フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.54 ;

Massデータ : 929 (2M+Na)⁺, 454 (M+H)⁺。

10 実施例 14 (206)

2- ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) -3- (4- (1-メチルエチル) フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 3.75 ;

Massデータ : 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

15

実施例 14 (207)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) -3- (4- (1-メチルエチル) フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

HPLC保持時間 (分) : 4.74 ;

- 20 Massデータ : 874 (2M+Na)⁺, 426 (M+H)⁺。

実施例 14 (208)

2- (2-フェニルエチルオキシ) -3- (4- (1-メチルエチル) フェニルスルホニルアミノ) キノキサリン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 4.59 ;

Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

実施例 14 (209)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

5 HPLC保持時間(分): 3.66;

Massデータ: 869 (2M+H)⁺, 435 (M+H)⁺。

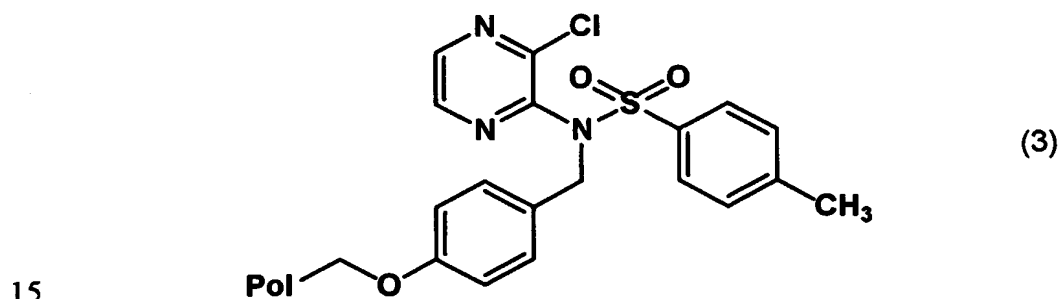
実施例 14 (210)

10 2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)キノキサリン

HPLC保持時間(分): 3.66;

Massデータ: 891 (2M+Na)⁺, 435 (M+H)⁺。

参考例 10



参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 2 で製造した化合物を用いて、参考例 8 と同様の操作をし、化合物 (3) を得た。

実施例 15

20 2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

参考例 10 で製造した化合物 (3) (100 mg) を無水 1, 4-ジオキ

サン (2 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、2-フェノキシエタノール (0.214 mL)、1.6M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (0.267 mL) を順次室温で加えた。反応混合物を 100℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン (2 mL) で 2 回、メタノール (2 mL) で 4 回、塩化メチレン (2 mL) で 5 回洗浄した後、実施例 14 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (26 mg) を得た。

TLC : Rf 0.89 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.88 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (dd, J=7.8, 7.2Hz, 2H), 6.97 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.94 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 2.34 (s, 3H) ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.89 ;

Mass データ : 771 (2M+H)⁺, 386 (M+H)⁺。

15 実施例 15 (1) ~ 15 (63)

2, 3-ジクロロピラジン、相当するスルホンアミド誘導体および相当するアルコール誘導体を用いて、参考例 2 → 参考例 10 → 実施例 15 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

20 実施例 15 (1)

2- (2- (N-メチル-N-ベンジルアミノ) エチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass データ : 413 (M+H)⁺。

25

実施例 15 (2)

2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Massデータ : 819 (2M+Na)⁺, 399 (M+H)⁺。

5

実施例 15 (3)

2- (2- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

10 Massデータ : 797 (2M+Na)⁺, 388 (M+H)⁺。

実施例 15 (4)

2- (3-ベンジルオキシプロピルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.98 ;

Massデータ : 414 (M+H)⁺。

実施例 15 (5)

2- (3-フェニルプロピルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20

HPLC保持時間 (分) : 4.08 ;

Massデータ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

実施例 15 (6)

2- (4-フェニルブチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

25

HPLC保持時間(分) : 4.16 ;

Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

実施例15 (7)

- 5 2- (2- (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.92 ;

Massデータ : 773 (2M+Na)⁺, 376 (M+H)⁺。

10 実施例15 (8)

- 2- (3- (ピリジン-3-イル) プロピルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.21 ;

Massデータ : 769 (2M+H)⁺, 385 (M+H)⁺。

15

実施例15 (9)

- 2- (3- (ピリジン-2-イル) プロピルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.20 ;

- 20 Massデータ : 385 (M+H)⁺。

実施例15 (10)

- 2- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

- 25 HPLC保持時間(分) : 3.60 ;

Massデータ : 721 (2M+Na)⁺, 350 (M+H)⁺。

実施例 15 (11)

2- (シクロヘキシルメチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

5 HPLC 保持時間 (分) : 4.22 ;

Mass データ : 745 (2M+Na)⁺, 362 (M+H)⁺。

実施例 15 (12)

10 2- (2- (ピペリジン-1-イル) エチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.19 ;

Mass データ : 377 (M+H)⁺。

実施例 15 (13)

15 2- (2-シクロペンチルエチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.20 ;

Mass データ : 745 (2M+Na)⁺, 362 (M+H)⁺。

20 実施例 15 (14)

2- (2- (モルホリン-4-イル) エチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

Mass データ : 379 (M+H)⁺。

25

実施例 15 (15)

2- (2- (ピラゾール-1-イル) エチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.46 ;

Massデータ : 741 (2M+Na)⁺, 360 (M+H)⁺。

5

実施例 15 (16)

2- (2-シクロプロピルエチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.91 ;

10 Massデータ : 689 (2M+Na)⁺, 334 (M+H)⁺。

実施例 15 (17)

2- ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Massデータ : 735 (2M+Na)⁺, 357 (M+H)⁺。

実施例 15 (18)

2- (2-シクロヘキシルエチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20

HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

Massデータ : 773 (2M+Na)⁺, 376 (M+H)⁺。

実施例 15 (19)

2- (3- (ピペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

25

H P L C 保持時間 (分) : 3.22 ;

M a s s データ : 391 (M+H)⁺。

実施例 1 5 (2 0)

- 5 2 - (シクロペンチルメチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 4.07 ;

M a s s データ : 717 (2M+Na)⁺, 348 (M+H)⁺。

10 実施例 1 5 (2 1)

- 2 - (2 - フェニルエチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.96 ;

M a s s データ : 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺。

15

実施例 1 5 (2 2)

- 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.15 ;

- 20 M a s s データ : 713 (2M+H)⁺, 357 (M+H)⁺。

実施例 1 5 (2 3)

- 2 - ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

- 25 H P L C 保持時間 (分) : 3.14 ;

M a s s データ : 713 (2M+H)⁺, 357 (M+H)⁺。

実施例 15 (24)

2 - (2 - (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass データ : 403 (M+H)⁺。

実施例 15 (25)

10 2 - (2-フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;

Mass データ : 801 (2M+Na)⁺, 390 (M+H)⁺。

実施例 15 (26)

15 2 - (シクロペンチルメチルオキシ) - 3 - (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.17 ;

Mass データ : 725 (2M+Na)⁺, 352 (M+H)⁺, 270。

20 実施例 15 (27)

2 - (2-フェニルエチルオキシ) - 3 - (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass データ : 769 (2M+Na)⁺, 374 (M+H)⁺。

25

実施例 15 (28)

2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.19;

Massデータ: 361 (M+H)⁺。

5

実施例15(29)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-フルオロフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.19;

10 Massデータ: 361 (M+H)⁺。

実施例15(30)

2-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)エチルオキシ)-3-(4-
クロロフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

15 HPLC保持時間(分): 3.58;

Massデータ: 419 (M+H)⁺。

実施例15(31)

2-(2-フェノキシエチルオキシ)-3-(4-クロロフェニルスルホニ
20 ルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.12;

Massデータ: 406 (M+H)⁺。

実施例15(32)

25 2-(2-(チオフェン-2-イル)エチルオキシ)-3-(4-クロロフ
エニルスルホニルアミノ)ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 4.13 ;

M a s s データ : 396 (M+H)⁺。

実施例 1 5 (3 3)

- 5 2- (シクロペンチルメチルオキシ) - 3- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 4.30 ;

M a s s データ : 757 (2M+Na)⁺, 368 (M+H)⁺。

10 実施例 1 5 (3 4)

- 2- (2-フェニルエチルオキシ) - 3- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 4.19 ;

M a s s データ : 801 (2M+Na)⁺, 390 (M+H)⁺。

15

実施例 1 5 (3 5)

- 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.30 ;

- 20 M a s s データ : 753 (2M+H)⁺, 377 (M+H)⁺。

実施例 1 5 (3 6)

- 2- ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

- 25 H P L C 保持時間 (分) : 3.30 ;

M a s s データ : 377 (M+H)⁺。

実施例 15 (37)

2 - (2 - (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3 - (4-
-ブロモフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.64 ;

Mass データ : 463 (M+H)⁺。

実施例 15 (38)

2 - (2 - フェノキシエチルオキシ) - 3 - (4 - ブロモフェニルスルホニ
10 ルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.16 ;

Mass データ : 450 (M+H)⁺。

実施例 15 (39)

15 2 - (2 - (チオフエン-2-イル) エチルオキシ) - 3 - (4 - ブロモフ
-フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.17 ;

Mass データ : 440 (M+H)⁺。

20 実施例 15 (40)

2 - ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - ブロモフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.37 ;

Mass データ : 421 (M+H)⁺。

25

実施例 15 (41)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) - 3- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.33 ;

Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

5

実施例 15 (4 2)

2- (2-フェニルエチルオキシ) - 3- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

10 Massデータ : 434 (M+H)⁺。

実施例 15 (4 3)

2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Massデータ : 421 (M+H)⁺。

実施例 15 (4 4)

2- ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Massデータ : 421 (M+H)⁺。

実施例 15 (4 5)

2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3- (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

25

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass データ : 413 (M+H)⁺。

実施例 15 (46)

- 5 2- (2-フェノキシエチルオキシ) - 3- (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass データ : 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

10 実施例 15 (47)

2- (2- (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) - 3- (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass データ : 801 (2M+Na)⁺, 390 (M+H)⁺。

15

実施例 15 (48)

2- ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) - 3- (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

- 20 Mass データ : 763 (2M+Na)⁺, 371 (M+H)⁺。

実施例 15 (49)

2- (シクロペンチルメチルオキシ) - 3- (4-エチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 4.33 ;

Mass データ : 745 (2M+Na)⁺, 362 (M+H)⁺, 280。

実施例 15 (50)

2- (2-フェニルエチルオキシ) - 3- (4-エチルフェニルスルホニル
アミノ) ピラジン

5 HPLC 保持時間 (分) : 4.21 ;

Mass データ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

実施例 15 (51)

2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-エチルフェニル
10 スルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ;

Mass データ : 741 (2M+H)⁺, 371 (M+H)⁺。

実施例 15 (52)

15 2- ((ピリジン-4-イル) メチルオキシ) - 3- (4-エチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.33 ;

Mass データ : 763 (2M+Na)⁺, 371 (M+H)⁺。

20 実施例 15 (53)

2- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) エチルオキシ) - 3- (4-
プロピルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.77 ;

Mass データ : 875 (2M+Na)⁺, 427 (M+H)⁺。

25

実施例 15 (54)

2- (2-フェノキシエチルオキシ) - 3- (4-プロピルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.25 ;

Massデータ : 849 (2M+Na)⁺, 414 (M+H)⁺.

5

実施例 15 (55)

2- (2- (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) - 3- (4-プロピルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.28 ;

10 Massデータ : 829 (2M+Na)⁺, 404 (M+H)⁺.

実施例 15 (56)

2- ((ピリジン-2-イル) メチルオキシ) - 3- (4-プロピルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Massデータ : 791 (2M+Na)⁺, 385 (M+H)⁺.

実施例 15 (57)

2- (2-フェノキシエチルオキシ) - 3- (4- (1-メチルエチル) フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20

HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Massデータ : 849 (2M+Na)⁺, 414 (M+H)⁺.

実施例 15 (58)

2- (2- (チオフェン-2-イル) エチルオキシ) - 3- (4- (1-メチルエチル) フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

25

HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

Mass データ : 829 (2M+Na)⁺, 404 (M+H)⁺。

実施例 15 (59)

- 5 2-((ピリジン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass データ : 791 (2M+Na)⁺, 385 (M+H)⁺。

10 実施例 15 (60)

- 2-(シクロペンチルメチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.41 ;

Mass データ : 773 (2M+Na)⁺, 376 (M+H)⁺。

15

実施例 15 (61)

- 2-(2-フェニルエチルオキシ)-3-(4-エチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.30 ;

- 20 Mass データ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

実施例 15 (62)

- 2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Mass データ : 769 (2M+H)⁺, 385 (M+H)⁺。

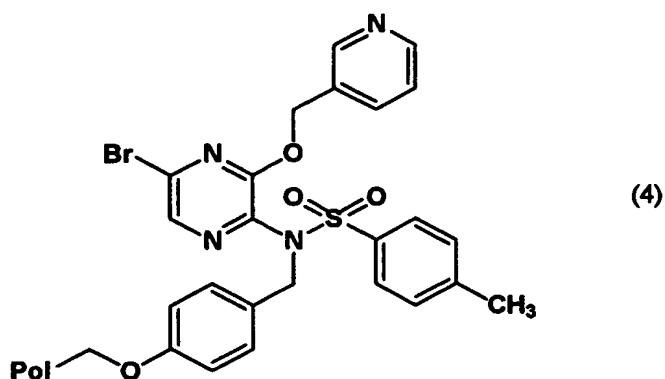
実施例 15 (63)

2-((ピリジン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-(1-メチルエチル)フェニルスルホニルアミノ)ピラジン

5 HPLC保持時間(分): 3.42;

Massデータ: 791 (2M+Na)⁺, 385 (M+H)⁺。

参考例 11



- 10 参考例 7 で製造した化合物の代わりに実施例 1 (1) で製造した化合物を用いて、参考例 8 と同様の操作をし、化合物 (4) を得た。

実施例 16

- 6-フェニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-
15 メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 参考例 11 で製造した化合物 (4) (50 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (1 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、フェニルホウ酸 (28 mg)、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (0.30 mL)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (4.3 mg) を順次室温で加えた。反応混合物を 90 °C
20 で 6 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。得られた樹脂を 1, 2-ジメトキシエタンと水混合液 (2 mL) で 2 回、水 (2 mL) で

2回、1, 2-ジメトキシエタンと水混合液 (2 mL) で3回、0.2N塩酸と
テトラヒドロフラン混合液 (1 : 2) (2 mL) で3回、水とテトラヒドロ
フラン混合液 (1 : 2) (2 mL) で3回、テトラヒドロフラン (2 mL)
で3回、1, 2-ジクロロエタン (2 mL) で3回洗浄した後、実施例 1 4
5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (11 mg) を得た。

T L C : R f 0.70 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (d_6 -DMSO) : δ 11.05 (brs, 1H), 8.82 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J=3.9$,
2.1Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=3.9$, 1.8Hz, 3H), 7.89 (d, $J=8.1$ Hz, 2H),
7.45-7.36 (m, 6H), 5.56 (s, 2H), 2.35 (s, 3H) ;

10 H P L C 保持時間 (分) : 3.49 ;

M a s s 条件 : ESI (Pos., 40 V) ;

M a s s データ : 433 ($M+H$)⁺。

実施例 1 6 (1) ~ 1.6 (60)

15 フェニルホウ酸の代わりに相当するホウ酸誘導体を用いて、実施例 1 6 と
同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 1 6 (1)

6 - (3-ニトロフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ)
20 - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.49 ;

M a s s データ : 955 ($2M+H$)⁺, 478 ($M+H$)⁺。

実施例 1 6 (2)

25 6 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチル
オキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.71 ;

M a s s データ : 501 (M+H)⁺。

実施例 1 6 (3)

- 5 6 - (ナフタレン-1-イル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.62 ;

M a s s データ : 965 (2M+H)⁺, 483 (M+H)⁺。

10 実施例 1 6 (4)

- 6 - (4-フルオロフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.53 ;

M a s s データ : 901 (2M+H)⁺, 451 (M+H)⁺。

15

実施例 1 6 (5)

- 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.62 ;

- 20 M a s s データ : 933 (2M+H)⁺, 467 (M+H)⁺。

実施例 1 6 (6)

- 6 - (4-メチルフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

- 25 H P L C 保持時間 (分) : 3.58 ;

M a s s データ : 893 (2M+H)⁺, 447 (M+H)⁺。

実施例 16 (7)

6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass データ : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺。

実施例 16 (8)

10 6 - (3 - メチルフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.58 ;

Mass データ : 893 (2M+H)⁺, 447 (M+H)⁺。

実施例 16 (9)

15 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.64 ;

Mass データ : 969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺。

20 実施例 16 (10)

6 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.80 ;

25 Mass データ : 569 (M+H)⁺。

実施例 16 (11)

6- (3, 5-ジクロロメチルフェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン
HPLC 保持時間 (分) : 3.75 ;

5 Mass データ : 501 (M+H)⁺。

実施例 16 (12)

6- (4-フェニルフェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

10 HPLC 保持時間 (分) : 3.77 ;

Mass データ : 509 (M+H)⁺。

実施例 16 (13)

6- (4-メチルチオフェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

15

HPLC 保持時間 (分) : 3.60 ;

Mass データ : 957 (2M+H)⁺, 479 (M+H)⁺。

実施例 16 (14)

6- (2-メチルフェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20

HPLC 保持時間 (分) : 3.38 ;

Mass データ : 893 (2M+H)⁺, 447 (M+H)⁺。

25 実施例 16 (15)

6- (フェナントレン-9-イル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチル

オキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.80 ;

Massデータ : 533 (M+H)⁺。

5 実施例 16 (16)

6 - (3-アミノフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ)
- 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.09 ;

Massデータ : 895 (2M+H)⁺, 448 (M+H)⁺。

10

実施例 16 (17)

6 - (4-カルボキシフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオ
キシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

15 Massデータ : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺。

実施例 16 (18)

6 - (2-ホルミルフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキ
シ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20 HPLC保持時間(分) : 3.42 ;

Massデータ : 921 (2M+H)⁺, 461 (M+H)⁺。

実施例 16 (19)

6 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル)
メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

25

HPLC保持時間(分) : 3.66 ;

M a s s データ : 501 (M+H)⁺。

実施例 1 6 (2 0)

- 6 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル)
5 メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.67 ;

M a s s データ : 501 (M+H)⁺。

実施例 1 6 (2 1)

- 10 6 - (3 - ホルミルフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキ
シ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.40 ;

M a s s データ : 921 (2M+H)⁺, 461 (M+H)⁺。

15 実施例 1 6 (2 2)

- 6 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキ
シ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.38 ;

M a s s データ : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺。

20

実施例 1 6 (2 3)

- 6 - (3 - ニトロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル)
メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.56 ;

- 25 M a s s データ : 983 (2M+H)⁺, 492 (M+H)⁺。

実施例 16 (24)

6 - (3 - アセチルアミノフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ;

5 Mass データ : 979 (2M+H)⁺, 490 (M+H)⁺。

実施例 16 (25)

6 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

10 HPLC 保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass データ : 901 (2M+H)⁺, 451 (M+H)⁺。

実施例 16 (26)

6 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

15

HPLC 保持時間 (分) : 3.51 ;

Mass データ : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺。

実施例 16 (27)

6 - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20

HPLC 保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass データ : 965 (2M+H)⁺, 483 (M+H)⁺。

25 実施例 16 (28)

6 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル)

メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.58 ;

Massデータ : 501 (M+H)⁺。

5 実施例 16 (29)

6 - (3-エトキシフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ)
シ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.60 ;

Massデータ : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺。

10

実施例 16 (30)

6 - (2-クロロフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ)
- 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.56 ;

15 Massデータ : 933 (2M+H)⁺, 467 (M+H)⁺。

実施例 16 (31)

6 - (2-フルオロフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ)
シ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20 HPLC保持時間(分) : 3.51 ;

Massデータ : 901 (2M+H)⁺, 451 (M+H)⁺。

実施例 16 (32)

6 - (4-エチルフェニル) - 2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ)
25 - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.67 ;

M a s s データ : 921 (2M+H)⁺, 461 (M+H)⁺。

実施例 1 6 (3 3)

6 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチル
5 オキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.66 ;

M a s s データ : 921 (2M+H)⁺, 461 (M+H)⁺。

実施例 1 6 (3 4)

10 6 - (1 , 3 - ジオキサインダン - 5 - イル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イ
ル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジ
ン

H P L C 保持時間 (分) : 3.49 ;

M a s s データ : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺。

15

実施例 1 6 (3 5)

6 - (4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) フェニル) - 2 - ((ピリジン - 3
- イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピ
ラジン

20 H P L C 保持時間 (分) : 3.82 ;

M a s s データ : 977 (2M+H)⁺, 489 (M+H)⁺。

実施例 1 6 (3 6)

6 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチ
25 ルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.42 ;

Mass データ : 985 (2M+H)⁺, 493 (M+H)⁺。

実施例 16 (37)

6 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチ
5 ルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass データ : 985 (2M+H)⁺, 493 (M+H)⁺。

実施例 16 (38)

10 6 - (4 - (1 - メチルエチル) フェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル)
メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.75 ;

Mass データ : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺。

15 実施例 16 (39)

6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオ
キシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ;

Mass データ : 897 (2M+H)⁺, 449 (M+H)⁺。

20

実施例 16 (40)

6 - (3 - (1 - メチルエチル) フェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル)
メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.73 ;

25 Mass データ : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺。

実施例 16 (41)

6- (4-メチルカルボニルフェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ;

5 Mass データ : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺。

実施例 16 (42)

6- (3-メチルカルボニルフェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

10 HPLC 保持時間 (分) : 3.44 ;

Mass データ : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺。

実施例 16 (43)

6- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

15

HPLC 保持時間 (分) : 3.45 ;

Mass データ : 523 (M+H)⁺。

実施例 16 (44)

6- (2, 3-ジクロロフェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20

HPLC 保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass データ : 501 (M+H)⁺。

25 実施例 16 (45)

6- (4- (2-カルボキシエテニル) フェニル) - 2- ((ピリジン-3

－イル) メチルオキシ) － 3 － (4－メチルフェニルスルホニルアミノ) ピ
ラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.36 ;

M a s s データ : 503 (M+H)⁺。

5

実施例 1 6 (4 6)

6－(4－ベンジルオキシフェニル)－2－((ピリジン－3－イル) メチ
ルオキシ)－3－(4－メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.78 ;

10 M a s s データ : 539 (M+H)⁺。

実施例 1 6 (4 7)

6－(4－フェニル－3－フルオロフェニル)－2－((ピリジン－3－イ
ル) メチルオキシ)－3－(4－メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジ

15 ン

H P L C 保持時間 (分) : 3.80 ;

M a s s データ : 527 (M+H)⁺。

実施例 1 6 (4 8)

20 6－(3－(2－カルボキシエテニル) フェニル)－2－((ピリジン－3
－イル) メチルオキシ)－3－(4－メチルフェニルスルホニルアミノ) ピ
ラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.40 ;

M a s s データ : 503 (M+H)⁺。

25

実施例 1 6 (4 9)

6- (4- (2-ニトロエチル) フェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

5 Massデータ : 504 (M+H)⁺。

実施例 16 (50)

6- (3-フェニルフェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

10 HPLC保持時間 (分) : 3.77 ;

Massデータ : 509 (M+H)⁺。

実施例 16 (51)

15 6- (4- (2-カルボキシエチル) フェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Massデータ : 505 (M+H)⁺。

20 実施例 16 (52)

6- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Massデータ : 937 (2M+H)⁺, 469 (M+H)⁺。

25

実施例 16 (53)

6 - (4 - エチルチオフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.67 ;

Mass データ : 985 (2M+H)⁺, 493 (M+H)⁺。

5

実施例 16 (54)

6 - (2 - メトキシ - 5 - (1 - メチルエチル) フェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

10 HPLC 保持時間 (分) : 3.73 ;

Mass データ : 505 (M+H)⁺。

実施例 16 (55)

6 - (2 - メチルチオフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

15

HPLC 保持時間 (分) : 3.55 ;

Mass データ : 957 (2M+H)⁺, 479 (M+H)⁺。

実施例 16 (56)

6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20

HPLC 保持時間 (分) : 3.58 ;

Mass データ : 937 (2M+H)⁺, 469 (M+H)⁺。

25 実施例 16 (57)

6 - (2 - メチルカルボニルフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メ

チルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass データ : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺。

5 実施例 16 (58)

6 - (3 - カルボキシフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ;

Mass データ : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺。

10

実施例 16 (59)

6 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.21 ;

15 Mass データ : 951 (2M+H)⁺, 476 (M+H)⁺。

実施例 16 (60)

6 - (4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラ

20 ジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.38 ;

Mass データ : 871 (2M+H)⁺, 439 (M+H)⁺。

実施例 17

25 6 - プロモ - 2 - ((3, 4 - ジメトキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

- 60%水素化ナトリウム (12 mg) を 1, 4-ジオキサン (1.0 mL) に懸濁し、3, 4-ジメトキシベンジルアルコール (25 mg) の 1, 4-ジオキサン溶液 (1 mL) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。参考例 1 で製造した化合物 (41 mg) の 1, 4-ジオキサン溶液 (1 mL) を室温で反応混合物に加えた。反応混合物を 100℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル (5 mL) で洗浄した後、1 N 塩酸 (1 mL) を加えた。クロロホルム (3 mL) で 2 回抽出した。抽出物を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (26 mg) を得た。
- 5
- 10 TLC : R_f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
NMR (d₆-DMSO) : δ 11.06 (br, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ;
HPLC 保持時間 (分) : 4.10 ;
- 15 Mass データ : 494 (M+H)⁺。

実施例 17 (1) ~ 17 (63)

3, 4-ジメトキシベンジルアルコールの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 17 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

20

実施例 17 (1)

2-((3-メチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

- 25 Mass データ : 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺。

実施例 17 (2)

2-((3-クロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.09;

5 Massデータ: 390 (M+H)⁺。

実施例 17 (3)

2-((3-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

10 HPLC保持時間(分): 3.98;

Massデータ: 793 (2M+Na)⁺, 386 (M+H)⁺。

実施例 17 (4)

6-ブロモ-2-((3-メチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メ
15 チルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.34;

Massデータ: 448 (M+H)⁺。

実施例 17 (5)

20 6-ブロモ-2-((3-クロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メ
チルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.34;

Massデータ: 468 (M+H)⁺。

25 実施例 17 (6)

6-ブロモ-2-((3-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-

メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.22 ;

Massデータ : 466 (M+H)⁺。

5 実施例 17 (7)

6-ブロモ-2-((3-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシ)-
3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.34 ;

Massデータ : 502 (M+H)⁺。

10

実施例 17 (8)

2-((2-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニ
ルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.99 ;

15 Massデータ : 793 (2M+Na)⁺, 386 (M+H)⁺ ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.88 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J=9.0Hz, 2H),
7.49 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.05 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.97 (td, J=7.8,
0.9Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

20 実施例 17 (9)

2-(1-フェニルエチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニル
アミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.04 ;

Massデータ : 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺ ;

25 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.94 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.48 (d,
J=7.2Hz, 2H), 7.39-7.22 (m, 5H), 6.12 (q, J=6.3Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (d,

J=6.3Hz, 3H)。

実施例 17 (10)

2-((フラン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルス
5 ルホニルアミノ)ピラジン
HPLC保持時間(分): 3.82;
Massデータ: 713 (2M+Na)⁺, 346 (M+H)⁺;
NMR (d₆-DMSO): δ 10.88 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.80-7.73 (m, 3H),
7.36 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.63 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.36
10 (s, 3H)。

実施例 17 (11)

2-((2-メチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン
15 HPLC保持時間(分): 4.06;
Massデータ: 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺。

実施例 17 (12)

2-((2-クロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
20 スルホニルアミノ)ピラジン
HPLC保持時間(分): 4.10;
Massデータ: 390 (M+H)⁺。

実施例 17 (13)

25 6-ブromo-2-((2-フェニルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-
メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.45 ;

Massデータ : 510 (M+H)⁺。

実施例 17 (14)

- 5 2-((2-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.11 ;

Massデータ : 869 (2M+Na)⁺, 424 (M+H)⁺。

10 実施例 17 (15)

- 2-((ナフタレン-1-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Massデータ : 733 (2M+Na)⁺, 406 (M+H)⁺。

15

実施例 17 (16)

- 2-((ナフタレン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

- 20 Massデータ : 833 (2M+Na)⁺, 406 (M+H)⁺。

実施例 17 (17)

- 2-((2,3-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.95 ;

Massデータ : 853 (2M+Na)⁺, 416 (M+H)⁺。

実施例 17 (18)

2-((2, 5-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

5 HPLC保持時間(分) : 3.99 ;

Massデータ : 853 (2M+Na)⁺, 416 (M+H)⁺。

実施例 17 (19)

10 2-((3, 5-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.97 ;

Massデータ : 853 (2M+Na)⁺, 416 (M+H)⁺。

実施例 17 (20)

15 2-((2, 3-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.21 ;

Massデータ : 424 (M+H)⁺。

20 実施例 17 (21)

2-((2, 4-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.24 ;

Massデータ : 424 (M+H)⁺。

25

実施例 17 (22)

2-((2, 5-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.21;

Massデータ: 424 (M+H)⁺。

5

実施例 17 (23)

2-((2, 6-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.19;

10 Massデータ: 424 (M+H)⁺。

実施例 17 (24)

2-((3, 4-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

15 HPLC保持時間(分): 4.21;

Massデータ: 424 (M+H)⁺。

実施例 17 (25)

2-((3, 5-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

20

HPLC保持時間(分): 4.24;

Massデータ: 424 (M+H)⁺。

実施例 17 (26)

2-((4-エチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

25

HPLC保持時間 (分) : 4.17 ;

Massデータ : 789 (2M+Na)⁺, 384 (M+H)⁺。

実施例 17 (27)

- 5 2-((4-(1-メチルエチル)フェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

Massデータ : 817 (2M+Na)⁺, 398 (M+H)⁺。

10 実施例 17 (28)

- 2-((4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.35 ;

Massデータ : 845 (2M+Na)⁺, 412 (M+H)⁺。

15

実施例 17 (29)

- 2-((4-フェニルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

- 20 Massデータ : 885 (2M+Na)⁺, 432 (M+H)⁺。

実施例 17 (30)

- 2-((3-フェノキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

Massデータ : 917 (2M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺。

実施例 17 (31)

2-((2-フェニルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

5 HPLC保持時間(分): 4.00;

Massデータ: 885 (2M+Na)⁺, 432 (M+H)⁺。

実施例 17 (32)

10 2-((1, 3-ジオキサインダン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-
メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.95;

Massデータ: 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

実施例 17 (33)

15 2-((1, 3-ジオキサインダン-5-イル)メチルオキシ)-3-(4-
メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.93;

Massデータ: 821 (2M+Na)⁺, 400 (M+H)⁺。

20 実施例 17 (34)

2-((3-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メ
チルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.13;

Massデータ: 869 (2M+Na)⁺, 424 (M+H)⁺。

25

実施例 17 (35)

2-((4-メチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.08;

Massデータ: 761 (2M+Na)⁺, 370 (M+H)⁺。

5

実施例17(36)

2-((4-クロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.10;

10 Massデータ: 801 (2M+Na)⁺, 390 (M+H)⁺。

実施例17(37)

2-((4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニ
ルスルホニルアミノ)ピラジン

15 HPLC保持時間(分): 3.97;

Massデータ: 793 (2M+Na)⁺, 386 (M+H)⁺。

実施例17(38)

2-((4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メ
チルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

20

HPLC保持時間(分): 4.13;

Massデータ: 869 (2M+Na)⁺, 424 (M+H)⁺。

実施例17(39)

25 6-ブロモ-2-((4-メチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メ
チルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.32 ;

Massデータ : 448 (M+H)⁺。

実施例 17 (40)

- 5 6-ブロモ-2-((2-メチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.30 ;

Massデータ : 448 (M+H)⁺。

10 実施例 17 (41)

- 6-ブロモ-2-((2-クロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.32 ;

Massデータ : 468 (M+H)⁺。

15

実施例 17 (42)

- 6-ブロモ-2-((2-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.26 ;

- 20 Massデータ : 464 (M+H)⁺。

実施例 17 (43)

- 6-ブロモ-2-((2-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 25 HPLC保持時間(分) : 4.34 ;

Massデータ : 502 (M+H)⁺。

実施例 17 (44)

6-ブロモ-2-((ナフタレン-1-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

5 HPLC保持時間(分) : 4.37 ;

Massデータ : 482 (M+H)⁺。

実施例 17 (45)

10 6-ブロモ-2-((2,3-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.21 ;

Massデータ : 494 (M+H)⁺。

実施例 17 (46)

15 6-ブロモ-2-((4-エチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.43 ;

Massデータ : 462 (M+H)⁺。

20 実施例 17 (47)

6-ブロモ-2-((4-(1-メチルエチル)フェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.50 ;

Massデータ : 476 (M+H)⁺。

25

実施例 17 (48)

6-ブロモ-2-((4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.55;

Massデータ: 490 (M+H)⁺。

5

実施例17(49)

6-ブロモ-2-((1,3-ジオキサインダン-4-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.19;

10 Massデータ: 478 (M+H)⁺。

実施例17(50)

6-ブロモ-2-((1,3-ジオキサインダン-5-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

15 HPLC保持時間(分): 4.17;

Massデータ: 478 (M+H)⁺。

実施例17(51)

20 6-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.34;

Massデータ: 468 (M+H)⁺。

実施例17(52)

25 6-ブロモ-2-((4-メトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Massデータ : 464 (M+H)⁺。

実施例 17 (53)

- 5 6-ブロモ-2-((4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.35 ;

Massデータ : 502 (M+H)⁺。

10 実施例 17 (54)

- 6-ブロモ-2-((ナフタレン-2-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.41 ;

Massデータ : 484 (M+H)⁺。

15

実施例 17 (55)

- 6-ブロモ-2-((2,5-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

- 20 Massデータ : 494 (M+H)⁺。

実施例 17 (56)

- 6-ブロモ-2-((3,5-ジメトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 25 HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Massデータ : 494 (M+H)⁺。

実施例 17 (57)

6-ブロモ-2-((2, 3-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

5 HPLC保持時間(分) : 4.43 ;

Massデータ : 502 (M+H)⁺。

実施例 17 (58)

10 6-ブロモ-2-((2, 4-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.45 ;

Massデータ : 502 (M+H)⁺。

実施例 17 (59)

15 6-ブロモ-2-((2, 5-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.43 ;

Massデータ : 502 (M+H)⁺。

20 実施例 17 (60)

6-ブロモ-2-((2, 6-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 4.45 ;

Massデータ : 502 (M+H)⁺。

25

実施例 17 (61)

6-ブロモ-2-((3,4-ジクロロフェニル)メチルオキシ)-3-(4-
-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.43;

Massデータ: 502 (M+H)⁺。

5

実施例17(62)

6-ブロモ-2-((4-フェニルフェニル)メチルオキシ)-3-(4-
-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 4.50;

10 Massデータ: 510 (M+H)⁺。

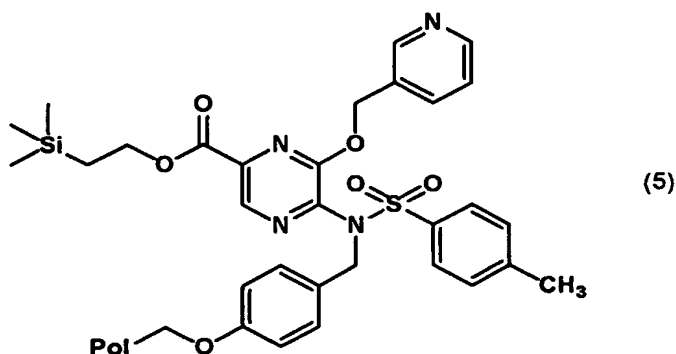
実施例17(63)

6-ブロモ-2-((3-フェノキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-
-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

15 HPLC保持時間(分): 4.46;

Massデータ: 526 (M+H)⁺。

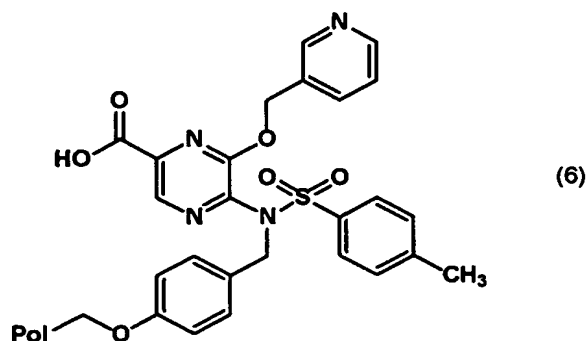
参考例12



20 参考例11で製造した化合物(4)(1.0g)のジメチルスルホキシド(1
0mL)懸濁液に、トリエチルアミン(0.948mL)、2-(トリメチルシリ

- ル) -エタノール (0.487mL)、ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (96mg) を順次室温で加えた。反応液を一酸化炭素雰囲気下、80℃で24時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。得られた樹脂をジメチルスルホキシド (30mL) で3回、テトラヒドロフラン (30mL) で3回、塩化メチレン (30mL) で3回順次洗浄し、乾燥し、化合物 (5) (1.03g) を得た。

参考例 13

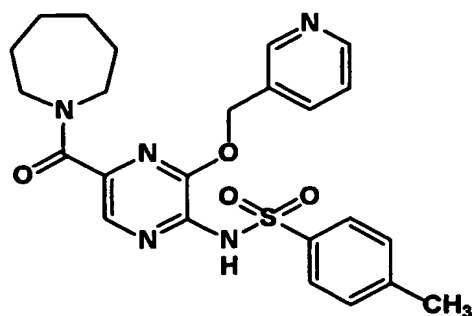


- 参考例 12 で製造した化合物 (5) (500mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 懸濁液に、1Mフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (5mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン (20mL) で3回、0.2N塩酸とテトラヒドロフラン混合液 (1:2) (20mL) で3回、水とテトラヒドロフラン混合液 (1:2) (20mL) で3回、テトラヒドロフラン (20mL) で3回、塩化メチレン (20mL) で3回順次洗浄し、乾燥し、化合物 (6) (490mg) を得た。

実施例 18

- 6 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) カルボニル-2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピ

ラジン



参考例 13 で製造した化合物 (6) (490 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 懸濁液に、ホモピペリジン (0.186 mL)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.575 mL)、ヘキサフルオロホスホン酸 ベンゾ

5 トリアゾール-1-イル-1-オキシートリス (ピロリジノ) ホスホニウム (859 mg) を順次加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 懸濁液に、ホモピペリジン (0.186 mL)、N, N-ジイソプロピルエチルア

10 ミン (0.575 mL)、ヘキサフルオロホスホン酸 ベンゾトリアゾール-1-イル-1-オキシートリス (ピロリジノ) ホスホニウム (859 mg) を順次加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂を N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) で 5 回、塩化メチレン (20 mL) で 5 回洗浄した。50%トリフルオロ酢酸の 1, 2-ジクロ

15 ロエタン溶液の代わりに、50%トリフルオロ酢酸の塩化メチレン溶液を用いて、得られた樹脂を実施例 14 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (167 mg) を得た。

TLC : R_f 0.66 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 8.57 (br, 1H), 8.49 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.8Hz, 2H),

20 7.34 (m, 3H), 6.92 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.41 (m, 4H)。

HPLC保持時間(分) : 3.22 ;

Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

実施例 18 (1) ~ 18 (77)

- 5 ホモピペリジンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 18 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

実施例 18 (1)

- 10 6-シクロブチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチル
オキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.26 ;

Massデータ : 907 (2M+H)⁺, 454 (M+H)⁺。

実施例 18 (2)

- 15 6-シクロペンチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチ
ルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.33 ;

Massデータ : 935 (2M+H)⁺, 468 (M+H)⁺。

- 20 実施例 18 (3)

6-シクロヘキシルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチ
ルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

25

実施例 18 (4)

6-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.36;

5 Massデータ: 961 (2M+H)⁺, 481 (M+H)⁺。

実施例18(5)

6-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

10 HPLC保持時間(分): 3.18;

Massデータ: 907 (2M+H)⁺, 454 (M+H)⁺。

実施例18(6)

6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.07;

Massデータ: 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

20 実施例18(7)

6-(1,3-チアゾリン-2-イル)アミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.14;

25 Massデータ: 969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺。

実施例 18 (8)

6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノカルボニル-2-
((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスル
ホニルアミノ)ピラジン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.20 ;

Mass データ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

実施例 18 (9)

6-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-
10 3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)
ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.01 ;

Mass データ : 965 (2M+H)⁺, 483 (M+H)⁺。

15 実施例 18 (10)

6-(モルホリン-4-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)
メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.14 ;

Mass データ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

20

実施例 18 (11)

6-(チオモルホリン-4-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イ
ル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジ
ン

25 HPLC 保持時間 (分) : 3.25 ;

Mass データ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

実施例 18 (12)

6- (ピリジン-3-イル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン
5 ン

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

Mass データ : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺。

実施例 18 (13)

10 6- (ピリジン-4-イル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン
 ン

HPLC 保持時間 (分) : 3.10 ;

Mass データ : 477 (M+H)⁺。

15

実施例 18 (14)

6- (1, 1-ジメチルエチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

20 HPLC 保持時間 (分) : 3.32 ;

Mass データ : 456 (M+H)⁺。

実施例 18 (15)

6- (1, 2-ジメチルプロピル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン
25 ン

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

実施例 18 (16)

- 5 6- (1-メチル-2-メトキシエチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.20 ;

Massデータ : 943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺。

10

実施例 18 (17)

6- (1, 3-ジメチルブチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

- 15 HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

実施例 18 (18)

- 20 6- (1-メチルプロピル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Massデータ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

- 25 実施例 18 (19)

6- (1-エチルプロピル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル)

ル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジ
ン

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass データ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

5

実施例 18 (20)

6 - (1 - メチルプロピル) アミノカルボニル - 2 - ((ピリジン - 3 - イル)
メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ;

10 Mass データ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

実施例 18 (21)

6 - (2, 2 - ジメチルプロピル) アミノカルボニル - 2 - ((ピリジン -
3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ)

15 ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ;

Mass データ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

実施例 18 (22)

20 6 - (2 - ヒドロキシプロピル) アミノカルボニル - 2 - ((ピリジン - 3
- イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピ
ラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

Mass データ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

25

実施例 18 (23)

6- (2-メチルプロピル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.29 ;

5 Massデータ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

実施例18 (24)

6- (2-フルオロエチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Massデータ : 891 (2M+H)⁺, 446 (M+H)⁺。

実施例18 (25)

15 6- (2-アセチルアミノエチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.09 ;

Massデータ : 969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺。

20

実施例18 (26)

6- (2-メトキシエチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

25 HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Massデータ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

実施例 18 (27)

6-ペンチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

5 HPLC保持時間(分): 3.42;

Massデータ: 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

実施例 18 (28)

10 6-ジメチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.12;

Massデータ: 855 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

実施例 18 (29)

15 6-ジエチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.25;

Massデータ: 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

20 実施例 18 (30)

6-(N-メチル-N-プロピルアミノ)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.27;

25 Massデータ: 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

実施例 18 (31)

6-ジプロピルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

HPLC保持時間(分): 3.41;

5 Massデータ: 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

実施例 18 (32)

6-ブチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

10 HPLC保持時間(分): 3.32;

Massデータ: 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

実施例 18 (33)

6-エチルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

15

HPLC保持時間(分): 3.16;

Massデータ: 855 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

実施例 18 (34)

6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

20

HPLC保持時間(分): 3.09;

Massデータ: 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

25

実施例 18 (35)

6 - (N-メチル-N-(2-メチルプロピル) アミノ) カルボニル-2 -
((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3 - (4-メチルフェニルスル
ホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

5 Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

実施例 18 (36)

6 - (N-メチル-N-ペンチルアミノ) カルボニル-2 - ((ピリジン-
3-イル) メチルオキシ) -3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ)
10 ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

実施例 18 (37)

15 6 - (N-メチル-N-(1-メチルエチル) アミノ) カルボニル-2 - ((ピ
リジン-3-イル) メチルオキシ) -3 - (4-メチルフェニルスルホニル
アミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.25 ;

Massデータ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

20

実施例 18 (38)

6 - (1-メチルエチル) アミノカルボニル-2 - ((ピリジン-3-イル)
メチルオキシ) -3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.23 ;

25 Massデータ : 883 (2M+H)⁺, 442 (M+H)⁺。

実施例 18 (39)

6- (ピラゾール-3-イル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.18 ;

Mass データ : 931 (2M+H)⁺, 466 (M+H)⁺。

実施例 18 (40)

10 6- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) カルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.27 ;

Mass データ : 931 (2M+H)⁺, 466 (M+H)⁺。

15 実施例 18 (41)

6- (ピリミジン-4-イル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.22 ;

20 Mass データ : 933 (2M+H)⁺, 478 (M+H)⁺。

実施例 18 (42)

25 6- ((1R) -1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.22 ;

M a s s データ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

実施例 1 8 (4 3)

6 - ((1 R) - 1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル) アミノカルボニル -
5 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニル
スルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.11 ;

M a s s データ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

10 実施例 1 8 (4 4)

6 - (N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) カルボニル - 2 -
((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスル
ホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.01 ;

15 M a s s データ : 943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺。

実施例 1 8 (4 5)

6 - (3 - ピロリニル - 1 - イル) カルボニル - 2 - ((ピリジン - 3 - イ
ル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジ
20 ン

H P L C 保持時間 (分) : 3.18 ;

M a s s データ : 903 (2M+H)⁺, 452 (M+H)⁺。

実施例 1 8 (4 6)

25 6 - (2 - ヒドロキシメチルピロリジニル - 1 - イル) カルボニル - 2 - ((ピ
リジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニル

アミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

5 実施例 18 (47)

6 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) カルボニル - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

10 Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

実施例 18 (48)

6 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イル) カルボニル - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

実施例 18 (49)

20 6 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) カルボニル - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.36 ;

Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

25

実施例 18 (50)

6- (1, 1-ジメチルプロピル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.39 ;

5 Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

実施例 18 (51)

6- (1-ヒドロキシメチルプロピルアミノ) カルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Massデータ : 943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺。

実施例 18 (52)

15 6- (2-メチルブチルアミノ) カルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Massデータ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

20 実施例 18 (53)

6- (2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.00 ;

25 Massデータ : 941 (2M+H)⁺, 471 (M+H)⁺。

実施例 18 (54)

6- (2-ヒドロキシエチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ;

Mass データ : 887 (2M+H)⁺, 444 (M+H)⁺。

実施例 18 (55)

6- (2-プロピニル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

10 HPLC 保持時間 (分) : 3.22 ;

Mass データ : 875 (2M+H)⁺, 438 (M+H)⁺。

実施例 18 (56)

15 6- (2-プロペニル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.22 ;

Mass データ : 879 (2M+H)⁺, 440 (M+H)⁺。

20 実施例 18 (57)

6- (3-メチルブチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass データ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

25

実施例 18 (58)

6- (3-ジメチルアミノプロピル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.01 ;

5 Massデータ : 969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺。

実施例 18 (59)

6- (3-エトキシプロピル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

10 ジン

HPLC保持時間 (分) : 3.23 ;

Massデータ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

実施例 18 (60)

15 6-ヘキシルアミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

20 実施例 18 (61)

6- (N, N-ビス (2-プロペニル) アミノ) カルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.35 ;

25 Massデータ : 959 (2M+H)⁺, 480 (M+H)⁺。

実施例 18 (62)

6 - (N-メチル-N-ブチルアミノ) カルボニル-2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ;

Mass データ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

実施例 18 (63)

10 6 - (N-エチル-N-ブチルアミノ) カルボニル-2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ;

Mass データ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

15 実施例 18 (64)

6 - (N-メチル-N-ヒドロキシアミノ) カルボニル-2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

20 Mass データ : 859 (2M+H)⁺, 430 (M+H)⁺。

実施例 18 (65)

25 6 - (3-メトキシプロピル) アミノカルボニル-2 - ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.16 ;

M a s s データ : 943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺。

実施例 1 8 (6 6)

6 - (N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)カルボニル-
5 2 - ((ピリジン-3-イル)メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニル
スルホニルアミノ)ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.00 ;

M a s s データ : 969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺。

10 実施例 1 8 (6 7)

6 - (N-エチル-N-(1-メチルエチル)アミノ)カルボニル-2 - ((ピ
リジン-3-イル)メチルオキシ) - 3 - (4-メチルフェニルスルホニル
アミノ)ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.31 ;

15 M a s s データ : 939 (2M+H)⁺, 470 (M+H)⁺。

実施例 1 8 (6 8)

6 - (N-(1-ヒドロキシエチル)-N-(1-メチルエチル)アミノ)
カルボニル-2 - ((ピリジン-3-イル)メチルオキシ) - 3 - (4-メ
20 チルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.05 ;

M a s s データ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

実施例 1 8 (6 9)

25 6 - ((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)アミノカル
ボニル-2 - ((ピリジン-3-イル)メチルオキシ) - 3 - (4-メチル

フェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.20 ;

Massデータ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

5 実施例 18 (70)

6 - ((2R) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル) カルボニル
- 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニ
ルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.12 ;

10 Massデータ : 967 (2M+H)⁺, 484 (M+H)⁺。

実施例 18 (71)

6 - ((2R) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノカルボニル - 2 - ((ピ
リジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニル

15 アミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.11 ;

Massデータ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

実施例 18 (72)

20 6 - ((2S) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノカルボニル - 2 - ((ピ
リジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニル
アミノ) ピラジン

HPLC保持時間(分) : 3.11 ;

Massデータ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

25

実施例 18 (73)

6- (N-エチル-N-メチルアミノ) カルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.18 ;

5 Massデータ : 883 (2M+H)⁺, 442 (M+H)⁺。

実施例 18 (74)

6- (2, 2, 2, トリフルオロエチル) アミノカルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ;

Massデータ : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺。

実施例 18 (75)

15 6- (N- (2-ヒドロキシエチル) -N-プロピルアミノ) カルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3.05 ;

Massデータ : 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

20

実施例 18 (76)

6- (N-メチル-N- (2-メトキシエチル) アミノ) カルボニル-2- ((ピリジン-3-イル) メチルオキシ) -3- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

25 HPLC保持時間 (分) : 3.16 ;

Massデータ : 943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺。

実施例 18 (77)

6-ベンジルアミノカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

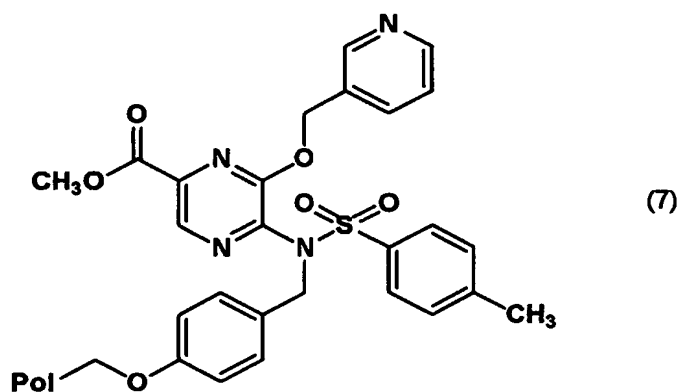
5 HPLC 保持時間 (分) : 3.38 ;

Mass データ : 979 (2M+H)⁺, 490 (M+H)⁺ ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.60-11.20 (br, 1H), 9.10 (t, J=6.3Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (dt, J=6.9, 1.8Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45-7.08 (m, 8H), 5.61 (s, 2H), 4.48 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)。

10

参考例 14

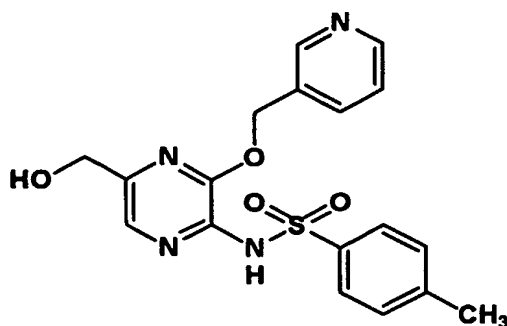


2-(トリメチルシリル)エタノールの代わりにメタノールを用いて参考例 12 と同様の操作をし、化合物 (7) を得た。

15

実施例 19

6-ヒドロキシメチル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン



参考例 1 4 で製造した化合物 (7) (400 mg) を 2 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) に室温で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂をメタノール (3 mL) で 5 回、テトラヒドロフラン (3 mL) で 5 回、1, 2-ジクロロエタン (3 mL) で 5 回順次洗浄した後、実施例 1 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (41 mg) を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ;

Mass データ : 773 (2M+H)⁺, 387 (M+H)⁺。

10

実施例 20

6-メチル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

参考例 1 1 で製造した化合物 (4) (300 mg) の無水テトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に、[1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ジクロロニッケル(II) (109 mg) を室温で加えた。反応混合物を 0℃ に冷却し、0.93M 臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.11 mL) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂をメタノール (5 mL) で 5 回、テトラヒドロフラン (5 mL) で 5 回、1, 2-ジクロロエタン (3 mL) で 5 回順次洗浄した後、実施例 1 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (100 mg) を得た。

NMR ($D_2O : CD_3CN=55 : 45$) : δ 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (dd, $J=7.5, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ;

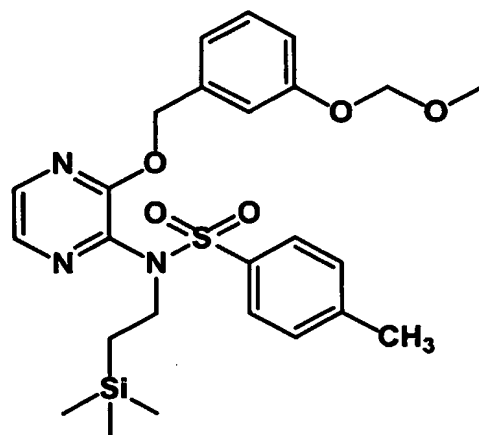
HPLC保持時間 (分) : 3.23 ;

5 Massデータ : 741 ($2M+H$)⁺, 371 ($M+H$)⁺.

参考例 15

2 - ((3 - (メトキシメチルオキシ) フェニル) メチルオキシ) - 3 - (N - (4 - メチルフェニルスルホニル) - N - (2 - トリメチルシリルエチル)

10 アミノ) ピラジン



実施例 3 (4) で製造した化合物 (1.3 g) を用いて参考例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物 (843 mg) を得た。

TLC : R_f 0.75 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (d_6 -DMSO) : δ 8.25 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.30 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 0.50-0.43 (m, 2H), -0.14 (s, 9H)。

参考例 1 6

2-((3-ヒドロキシフェニル)メチルオキシ)-3-(N-(4-メチルフェニルスルホニル)-N-(2-トリメチルシリルエチル)アミノ)ピラジン

- 5 参考例 1 5 で製造した化合物 (820 mg) を酢酸 (5.5 mL) に溶液に、水 (5.5 mL) を加えた。反応混合物を 90℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (756 mg) を得た。
- 10 TLC : R_f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 8.25 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.50-0.40 (m, 2H), -0.14 (s, 9H)。
- 15 実施例 2 1
- 2-((3-エトキシフェニル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン
- 参考例 1 6 で製造した化合物 (30 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、0℃ でエタノール (0.011 mL)、ポリマーサポート・トリフェニルホ
- 20 スフィン (1.34 mmol / g、143 mg)、40% アゾジカルボン酸ジエチルエステルのトルエン溶液 (0.087 mL) を順次加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、得られた樹脂をテトラヒドロフラン (1 mL) で洗浄した。ろ液および洗浄液を混合した。混合液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応混
- 25 合物に水 (1 mL) を加えた後、クロロホルム (3 mL) で 2 回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣 (23 mg)

- のテトラヒドロフラン (1.5mL) 溶液に、1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.106mL) を加えた。反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に水 (1.5mL) を加えた後、クロロホルム (3 mL) で 2 回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (17 mg) を得た。

TLC : R_f 0.73 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (D₂O : CD₃CN=40 : 60, 50°C) : δ 7.80 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.23 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.99 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.0Hz, 3H) ;

- 10 HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass データ : 799 (2M+H)⁺, 400 (M+H)⁺。

実施例 21 (1) ~ 21 (7)

- エタノールの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 21 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

実施例 21 (1)

2 - ((3 - (1 - メチルエトキシ) フェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

- 20 HPLC 保持時間 (分) : 4.45 ;

Mass データ : 827 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

実施例 21 (2)

- 2 - ((3 - (2 - メチルプロピルオキシ) フェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.32 ;

M a s s データ : 855 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

実施例 2 1 (3)

2 - ((3 - ブチルオキシフェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニル
5 エニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 4.32 ;

M a s s データ : 855 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

実施例 2 1 (4)

10 2 - ((3 - (4 - メトキシブチルオキシ) フェニル) メチルオキシ) - 3
- (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 4.10 ;

M a s s データ : 915 (2M+H)⁺, 458 (M+H)⁺。

15 実施例 2 1 (5)

2 - ((3 - (3 - ジメチルアミノプロピルオキシ) フェニル) メチルオキシ)
シ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.42 ;

M a s s データ : 457 (M+H)⁺。

20

実施例 2 1 (6)

2 - ((3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) フェニル) メチルオキシ)
シ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

H P L C 保持時間 (分) : 3.95 ;

25 M a s s データ : 911 (2M+H)⁺, 456 (M+H)⁺。

実施例 2 1 (7)

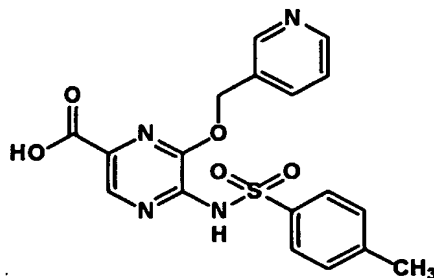
2 - ((3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチルオキシ) フェニル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.47 ;

5 Mass データ : 483 (M+H)⁺。

実施例 2 2

6 - カルボキシ - 2 - ((ピリジン - 3 - イル) メチルオキシ) - 3 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) ピラジン



10

参考例 1 3 で製造した化合物 (6) (110 mg) を 1 M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) に加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン (3 mL) で 5 回、1, 2 - ジクロロエタン (3 mL) で 5 回
15 洗浄した。得られた樹脂を実施例 1 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物 (25 mg) を得た。

TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.5) ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.14 ;

Mass データ : 801 (2M+H)⁺, 401 (M+H)⁺ ;

20 NMR (d₆-DMSO) : δ 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.38 (dd, J=7.5, 4.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)。

実施例 2 3

6-メトキシカルボニル-2-((ピリジン-3-イル)メチルオキシ)-3-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)ピラジン

- 5 参考例 1 4 で製造した化合物 (7) を用いて、50%トリフルオロ酢酸の1,2-ジクロロエタン溶液の代わりに25%トリフルオロ酢酸の塩化メチレン溶液を用いて、実施例 1 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物 (120mg) を得た。

TLC: Rf 0.66 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.5);

- 10 HPLC 保持時間 (分): 3.23;

Mass データ: 829 (2M+H)⁺, 415 (M+H)⁺;

NMR (CDCl₃): δ 8.71 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.62 (dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.84 (dt, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

15

実施例 2 4 (1) ~ 2 4 (114)

3,4-ジメトキシベンジルアルコールの代わりに相当するベンジルアルコールを、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに相当するスルホニルクロリドを用いて、参考例 6 → 実施例 7 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

20

実施例 2 4 (1)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-ブromo-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

- 25 HPLC 保持時間 (分): 4.26;

Mass データ: 492, 490, 488 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (2)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -3-クロロ
-2-メチルベンゼンスルホンアミド

5 HPLC 保持時間 (分) : 4.32 ;

Mass データ : 472, 470, 468 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (3)

10 N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -2- (トリ
フルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.17 ;

Mass データ : 490, 488 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (4)

15 N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -2-クロロ
ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

Mass データ : 458, 456, 454 (M+H)⁺。

20 実施例 2 4 (5)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -2-ブロモ
ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass データ : 502, 500, 498 (M+H)⁺。

25

実施例 2 4 (6)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 2- クロロ
- 4- フルオロベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.17 ;

Mass データ : 476, 474, 472 (M+H)⁺。

5

実施例 24 (7)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 2, 5- ジ
クロロ- 4- ニトロ- 3- チオフェンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.28 ;

10 Mass データ : 543, 541, 539 (M+H)⁺, 317, 214。

実施例 24 (8)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 2, 6- ジ
クロロベンゼンスルホンアミド

15 HPLC 保持時間 (分) : 4.21 ;

Mass データ : 492, 490, 488 (M+H)⁺。

実施例 24 (9)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 3- プロモ
20 ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.28 ;

Mass データ : 502, 500, 498 (M+H)⁺。

実施例 24 (10)

25 N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 2, 4- ジ
フルオロベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.12 ;

Massデータ : 458, 456 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (1 1)

5 N- { 5-ブロモ-3- [(6-メトキシ-3-ピリジニル) メトキシ] -
2-ピラジニル } - 4-メチルベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.41 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.79 (d, J=8.5Hz, 1H),
7.29 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.98 (d,
10 J=8.5Hz, 2H), 8.24 (d, J=2.5Hz, 1H) ;

Massデータ : 931 (2M+H)⁺, 467, 465 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (1 2)

15 N- [3- (ベンジロキシ) - 5-ブロモ-2-ピラジニル] - 2-メチル
ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.15 ;

Massデータ : 436, 434 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (1 3)

20 N- { 5-ブロモ-3- [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メトキシ] -
2-ピラジニル } - 4-メチルベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 2.42 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.92 (dd, J=7.0, 5.0Hz,
1H), 7.30 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57 (s, 1H) 7.64 (dd, J=7.0, 2.0Hz, 1H), 7.85 (s, 1H),
25 7.99 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.20 (dd, J=5.0, 2.0Hz, 1H) ;

Massデータ : 467, 465 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (1 4)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 3- クロロ
- 4- メチルベンゼンスルホンアミド

5 HPLC 保持時間 (分) : 4.30 ;

Mass データ : 472, 470, 468 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (1 5)

10 N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 3- クロロ
ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.19 ;

Mass データ : 458, 456, 454 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (1 6)

15 N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 2- フルオ
ロベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.04 ;

Mass データ : 440, 438 (M+H)⁺。

20 実施例 2 4 (1 7)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 2, 3, 4
- トリクロロベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.44 ;

Mass データ : 528, 526, 524, 522 (M+H)⁺。

25

実施例 2 4 (1 8)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 2, 4- ジ
クロロベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.30 ;

Mass データ : 492, 490, 488 (M+H)⁺。

5

実施例 24 (19)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 2, 6- ジ
フルオロベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.00 ;

10 Mass データ : 458, 456 (M+H)⁺。

実施例 24 (20)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 2- シアノ
ベンゼンスルホンアミド

15 HPLC 保持時間 (分) : 4.00 ;

Mass データ : 447, 445 (M+H)⁺。

実施例 24 (21)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 4- フルオ
20 ロベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.10 ;

Mass データ : 440, 438 (M+H)⁺。

実施例 24 (22)

25 N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 2, 4, 6
- トリクロロベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 4.39 ;

Mass データ : 528, 526, 524, 522 (M+H)⁺。

実施例 24 (23)

- 5 N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 2- チオフェンスルホンアミド

TLC : Rf 0.27 (トルエン : 酢酸エチル = 15 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 5.39 (s, 2H), 7.08 (dd, J=5.0, 4.0Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.63 (dd, J=5.0, 1.5Hz, 1H), 7.91 (dd, J=4.0, 1.5Hz, 1H), 7.94 (s, 1H) ;

- 10 Mass データ : (APCI, Pos. 40V) 428, 426 (M+H)⁺, 384, 382, 281, 279。

実施例 24 (24)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] ベンゼンスルホンアミド

- 15 HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass データ : 422, 420 (M+H)⁺。

実施例 24 (25)

- 20 N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 4- メチル- 3- ニトロベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass データ : 481, 479 (M+H)⁺。

実施例 24 (26)

- 25 N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.13 ;

M a s s データ : 467, 465 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (2 7)

- 5 N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 2 , 5 - ジ
クロロ - 3 - チオフェンスルホンアミド

T L C : R f 0.49 (トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) ;

N M R (C D C l ₃) : δ 5.42 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.71 (s, 1H), 7.87 (s,
1H) ;

- 10 M a s s データ : (F A B , P o s .) 500, 498, 496, 494 (M + H) ⁺。

実施例 2 4 (2 8)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - プロモ
ベンゼンスルホンアミド

- 15 H P L C 保持時間 (分) : 4.26 ;

M a s s データ : 502, 500, 498 (M + H) ⁺。

実施例 2 4 (2 9)

- 20 N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 3 - メチル
ベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.13 ;

M a s s データ : 436, 434 (M + H) ⁺。

実施例 2 4 (3 0)

- 25 N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - プロモ
- 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

Massデータ : 538, 536, 534 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (3 1)

- 5 N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 4.24 ;

Massデータ : 490, 488 (M+H)⁺。

10 実施例 2 4 (3 2)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - エチル
ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

Massデータ : 450, 448 (M+H)⁺。

15

実施例 2 4 (3 3)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 1 - ベンゾ
チオフェン - 3 - スルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 4.22 ;

- 20 Massデータ : 478, 476 (M+H)⁺, 214。

実施例 2 4 (3 4)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 2 - (トリ
フルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド

- 25 HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

Massデータ : 506, 504 (M+H)⁺。

実施例 24 (35)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-プロモ-2-ピラジニル] -3-メトキシベンゼンスルホンアミド

5 HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

Mass データ : 452, 450 (M+H)⁺.

実施例 24 (36)

10 N- [3- (ベンジロキシ) -5-プロモ-2-ピラジニル] -4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(d₆-DMSO) : δ 5.37 (s, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.0Hz, 2H), 11.42 (s, 1H) ;

Mass データ : 490, 488 (M+H)⁺.

15

実施例 24 (37)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-プロモ-2-ピラジニル] -2, 4-ジクロロ-6-メチルベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.54 ;

20 Mass データ : 506, 504, 502 (M+H)⁺.

実施例 24 (38)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-プロモ-2-ピラジニル] -2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

25 HPLC 保持時間 (分) : 4.37 ;

Mass データ : 526, 524, 522 (M+H)⁺.

実施例 2 4 (3 9)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 4 , 5 - ジ
クロロ - 2 - チオフェンスルホンアミド

5 T L C : R f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

N M R (C D C l ₃) : δ 5.40 (s, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.98 (s, 1H);

M a s s データ : (F A B , P o s .) 500, 498, 496, 494 (M + H) ⁺.

10 実施例 2 4 (4 0)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 5 - フルオ
ロ - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.19 ;

M a s s データ : 454, 452 (M + H) ⁺.

15

実施例 2 4 (4 1)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - クロロ
- 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.21 ;

20 M a s s データ : 503, 501, 499 (M + H) ⁺.

実施例 2 4 (4 2)

2 - ({ [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] アミノ }
スルホニル) 安息香酸メチル

25 H P L C 保持時間 (分) : 4.11 ;

M a s s データ : 480, 478 (M + H) ⁺.

実施例 24 (43)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -1-ベンゾ
チオフェン-2-スルホンアミド

5 HPLC 保持時間 (分) : 4.24 ;

Mass データ : 478, 476 (M+H)⁺, 214。

実施例 24 (44)

10 N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -2, 4, 6
-トリメチルベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.39 ;

Mass データ : 464, 462 (M+H)⁺。

実施例 24 (45)

15 N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -2, 5-ジ
クロロベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.28 ;

Mass データ : 492, 490, 488 (M+H)⁺。

20 実施例 24 (46)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -4- (トリ
フルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.26 ;

Mass データ : 506, 504 (M+H)⁺。

25

実施例 24 (47)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 2, 4, 5
- トリクロロベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.48 ;

Mass データ : 528, 526, 524, 522 (M+H)⁺。

5

実施例 24 (48)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 5- メチル
- 2- (トリフルオロメチル) - 3- フランスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.30 ;

10 Mass データ : 494, 492 (M+H)⁺, 214, 158。

実施例 24 (49)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 2- メトキ
シ- 4- メチルベンゼンスルホンアミド

15 HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

Mass データ : 466, 464 (M+H)⁺。

実施例 24 (50)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 4- メトキ
20 シ- 2- ニトロベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

Mass データ : 497, 495 (M+H)⁺。

実施例 24 (51)

25 N- [3- (ベンジロキシ) - 5- ブロモ- 2- ピラジニル] - 4- ニトロ
ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.10 ;

Massデータ : 467, 465 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (5 2)

- 5 N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - クロロ
- 2, 5 - ジメチルベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.44 ;

Massデータ : 486, 484, 482 (M+H)⁺。

10 実施例 2 4 (5 3)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 2, 5 - ジ
メチル - 3 - チオフェンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.22 ;

Massデータ : 456, 454 (M+H)⁺, 265, 214。

15

実施例 2 4 (5 4)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 3 - ビフェ
ニルスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.37 ;

- 20 Massデータ : 498, 496 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (5 5)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 2 - メチル
- 5 - ニトロベンゼンスルホンアミド

- 25 HPLC保持時間(分) : 4.15 ;

Massデータ : 481, 479 (M+H)⁺。

実施例 24 (56)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -5-ブロモ
-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5 HPLC 保持時間 (分) : 4.19 ;

Mass データ : 532, 530, 528 (M+H)⁺。

実施例 24 (57)

10 N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -3, 5-ジ
メチルベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.26 ;

Mass データ : 450, 448 (M+H)⁺。

実施例 24 (58)

15 N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -5-クロロ
-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.19 ;

Mass データ : 488, 486, 484 (M+H)⁺。

20 実施例 24 (59)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -4-メトキ
シベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

25 NMR (d₆-DMSO) : δ 3.81 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.38 (m,
3H), 7.53 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 11.02 (s, 1H) ;

Mass データ : 452, 450 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (6 0)

4 - アセチル - N - [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル]
ベンゼンスルホンアミド

5 H P L C 保持時間 (分) : 4.02 ;

M a s s データ : 464, 462 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (6 1)

10 N - [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - フェノ
キシベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.39 ;

M a s s データ : 514, 512 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (6 2)

15 3 - [4 - ({ [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] ア
ミノ } スルホニル) フェニル] プロパン酸メチル

H P L C 保持時間 (分) : 4.06 ;

M a s s データ : 508, 506 (M+H)⁺。

20 実施例 2 4 (6 3)

N - [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 3 - シアノ
ベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.04 ;

M a s s データ : 447, 445 (M+H)⁺。

25

実施例 2 4 (6 4)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 4- (ジフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.10 ;

Mass データ : 488, 486 (M+H)⁺。

5

実施例 24 (65)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 4- イソプロピルベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.32 ;

10 Mass データ : 464, 462 (M+H)⁺。

実施例 24 (66)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 5- (ジメチルアミノ) - 1- ナフタレンスルホンアミド

15 HPLC 保持時間 (分) : 3.95 ;

Mass データ : 515, 513 (M+H)⁺。

実施例 24 (67)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 5- フルオ
20 ロー 3- メチルー 1- ベンゾチオフェン- 2- スルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.28 ;

Mass データ : 510, 508 (M+H)⁺, 317, 214。

実施例 24 (68)

25 N- [3- (ベンジロキシ) - 5- プロモ- 2- ピラジニル] - 4- シアノ
ベンゼンスルホンアミド

T L C : R f 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(d_6 -DMSO) : δ 5.36 (s, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 11.55 (s, 1H) ;

M a s s データ : 447, 445 (M+H)⁺, 214。

5

実施例 2 4 (6 9)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 2 - ナフト
レンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.24 ;

10 M a s s データ : 472, 470 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (7 0)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - (1,
1 - ジメチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド

15 H P L C 保持時間 (分) : 4.48 ;

M a s s データ : 492, 490 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (7 1)

20 N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 5 - クロロ
- 3 - メチル - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - スルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.43 ;

M a s s データ : 528, 526, 524 (M+H)⁺, 317, 214, 158。

実施例 2 4 (7 2)

25 N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 2, 3, 5,
6 - テトラメチルベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.46 ;

Massデータ : 478, 476 (M+H)⁺。

実施例 24 (73)

- 5 N-[3-(ベンジロキシ)-5-プロモ-2-ピラジニル]-2,5-ジ
メチルベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.24 ;

Massデータ : 450, 448 (M+H)⁺。

- 10 実施例 24 (74)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-プロモ-2-ピラジニル]-4-ブトキ
シベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.44 ;

Massデータ : 494, 492 (M+H)⁺。

15

実施例 24 (75)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-プロモ-2-ピラジニル]-5-(5-
クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-チオフエンスルホ
ンアミド

- 20 HPLC保持時間(分) : 4.35 ;

Massデータ : 548, 546, 544 (M+H)⁺, 317, 214, 158。

実施例 24 (76)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-プロモ-2-ピラジニル]-4-ter

- 25 t-ブチルベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.41 ;

Mass データ : 478, 476 (M+H)⁺。

実施例 24 (77)

- 5- ({ [3- (ベンジロキシ) - 5-プロモ-2-ピラジニル] アミノ }
5 スルホニル) - 4-メチル-2-チオフエンカルボン酸メチル

HPLC 保持時間 (分) : 4.13 ;

Mass データ : 500, 498 (M+H)⁺, 214。

実施例 24 (78)

- 10 N- [3- (ベンジロキシ) - 5-プロモ-2-ピラジニル] - 5- (5-
イソキサゾリル) - 2-チオフエンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

Mass データ : 495, 493 (M+H)⁺, 214。

- 15 実施例 24 (79)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5-プロモ-2-ピラジニル] - 2, 3, 4,
5, 6-ペンタメチルベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.50 ;

Mass データ : 492, 490 (M+H)⁺。

20

実施例 24 (80)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5-プロモ-2-ピラジニル] - 5- [2-
(メチルチオ) - 4-ピリミジニル] - 2-チオフエンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.24 ;

- 25 Mass データ : 552, 550 (M+H)⁺, 214, 158。

実施例 2 4 (8 1)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - (メチ
ルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 3.86 ;

5 M a s s データ : 500, 498 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (8 2)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - メトキ
シー - 2, 3, 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド

10 H P L C 保持時間 (分) : 4.39 ;

M a s s データ : 494, 492 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (8 3)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 6 - (ジメ
15 チルアミノ) - 2 - ナフタレンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.17 ;

M a s s データ : 515, 513 (M+H)⁺。

実施例 2 4 (8 4)

20 N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - (2 -
メトキシフェノキシ) ベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.28 ;

M a s s データ : 544, 542 (M+H)⁺。

25 実施例 2 4 (8 5)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 2 - メトキ

シー 5-メチルベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.12 ;

Mass データ : 466, 464 (M+H)⁺。

5 実施例 24 (86)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-プロモ-2-ピラジニル]-3, 4-ジ
メトキシベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.97 ;

Mass データ : 482, 480 (M+H)⁺。

10

実施例 24 (87)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-プロモ-2-ピラジニル]-2, 5-ジ
メトキシベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.02 ;

15 Mass データ : 482, 480 (M+H)⁺。

実施例 24 (88)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-プロモ-2-ピラジニル]-5-(2-
ピリジニル)-2-チオフエンスルホンアミド

20 HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

Mass データ : 505, 503 (M+H)⁺, 317, 214。

実施例 24 (89)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-プロモ-2-ピラジニル]-5-クロロ
25 -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.93 ;

M a s s データ : 476, 474, 472 (M+H)⁺, 317, 214。

実施例 2 4 (9 0)

N - [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 5 - (3 -
5 イソキサゾリル) - 2 - チオフェンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.06 ;

M a s s データ : 495, 493 (M+H)⁺, 214。

実施例 2 4 (9 1)

10 N - [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 6 - クロロ
イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 5 - スルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.04 ;

M a s s データ : 504, 502, 500 (M+H)⁺, 317, 214。

15 実施例 2 4 (9 2)

N - [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 5 - (2 -
メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 2 - チオフェンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.17 ;

M a s s データ : 525, 523 (M+H)⁺, 214。

20

実施例 2 4 (9 3)

N - [3 - (ベンジロキシ) - 5 - プロモ - 2 - ピラジニル] - 5 - メチル
- 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.10 ;

25 M a s s データ : 502, 500 (M+H)⁺, 214。

実施例 24 (94)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -5- (1,
3-オキサゾール-5-イル) -2-チオフェンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.95 ;

5 Mass データ : 495, 493 (M+H)⁺, 386, 384, 214。

実施例 24 (95)

4- ({ [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] アミノ }
スルホニル) -3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル

10 HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass データ : 511, 509 (M+H)⁺, 416, 414, 231, 214。

実施例 24 (96)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -2, 4-ジ
15 メチル-1, 3-チアゾール-5-スルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.95 ;

Mass データ : 457, 455 (M+H)⁺, 214。

実施例 24 (97)

20 N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -3, 5-ジ
クロロベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.41 ;

Mass データ : 492, 490, 488 (M+H)⁺, 372, 370, 279, 214, 158。

25 実施例 24 (98)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-ブロモ-2-ピラジニル] -3, 4-ジ

クロロベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.37 ;

Massデータ : 492, 490, 488 (M+H)⁺, 317, 214, 158。

5 実施例24 (99)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-ブロモ-2-ピラジニル]-3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.22 ;

Massデータ : 476, 474, 472 (M+H)⁺, 317, 214。

10

実施例24 (100)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-ブロモ-2-ピラジニル]-3-フルオロベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.11 ;

15 Massデータ : 440, 438 (M+H)⁺, 279, 214。

実施例24 (101)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-ブロモ-2-ピラジニル]-3, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

20 HPLC保持時間(分) : 4.13 ;

Massデータ : 458, 456 (M+H)⁺, 317, 214。

実施例24 (102)

N-[3-(ベンジロキシ)-5-ブロモ-2-ピラジニル]-2, 3, 4,

25 5, 6-ペンタフルオロベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間(分) : 4.21 ;

M a s s データ : 512, 510 (M+H)⁺, 317, 214。

実施例 2 4 (1 0 3)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - メトキ
5 シー 3 , 5 - ジニトロベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.17 ;

M a s s データ : 542, 540 (M+H)⁺, 317, 214。

実施例 2 4 (1 0 4)

10 N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - プロピ
ルベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.37 ;

M a s s データ : 464, 462 (M+H)⁺, 279, 214。

15 実施例 2 4 (1 0 5)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - ブチル
ベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.43 ;

M a s s データ : 478, 476 (M+H)⁺, 317, 214。

20

実施例 2 4 (1 0 6)

N- [3 - (ベンジロキシ) - 5 - ブロモ - 2 - ピラジニル] - 4 - イソブ
ロポキシベンゼンスルホンアミド

H P L C 保持時間 (分) : 4.24 ;

25 M a s s データ : 480, 478 (M+H)⁺, 214。

実施例 24 (107)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-プロモ-2-ピラジニル] -3- (ジフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

5 Mass データ : 488, 486 (M+H)⁺, 214。

実施例 24 (108)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-プロモ-2-ピラジニル] -3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

10 HPLC 保持時間 (分) : 4.37 ;

Mass データ : 558, 556 (M+H)⁺, 317, 214, 158。

実施例 24 (109)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-プロモ-2-ピラジニル] -5-プロモ-2-チオフエンスルホンアミド

15

HPLC 保持時間 (分) : 4.22 ;

Mass データ : 508, 506, 504 (M+H)⁺, 317, 214, 158。

実施例 24 (110)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-プロモ-2-ピラジニル] -5-クロロ-2-チオフエンスルホンアミド

20

HPLC 保持時間 (分) : 4.24 ;

Mass データ : 464, 462, 460 (M+H)⁺, 317, 214, 158。

25 実施例 24 (111)

N- [3- (ベンジロキシ) -5-プロモ-2-ピラジニル] -3, 5-ジ

メチルー 4-イソキサゾールスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass データ : 441, 439 (M+H)⁺, 317, 214。

5 実施例 24 (112)

4- ({ [3- (ベンジロキシ) - 5-ブロモ-2-ピラジニル] アミノ }
スルホニル) - 5- (4-クロロフェニル) - 2-メチルー 3-フランカル
ボン酸エチル

HPLC 保持時間 (分) : 4.63 ;

10 Mass データ : 610, 608, 606 (M+H)⁺, 214。

実施例 24 (113)

5- ({ [3- (ベンジロキシ) - 5-ブロモ-2-ピラジニル] アミノ }
スルホニル) - 2-メチルー 3-フランカルボン酸メチル

15 HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

Mass データ : 484, 482 (M+H)⁺, 317, 214。

実施例 24 (114)

N- [3- (ベンジロキシ) - 5-ブロモ-2-ピラジニル] - 3-チオフ
20 エンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;

Mass データ : 428, 426 (M+H)⁺, 214。

[生物学的実施例]

25 一般式 (I) で示される本発明化合物が、CCR4 拮抗作用を有すること、
エフェクター細胞の機能を阻害すること、TNF α 調節作用を有すること、

並びに動物を用いた病態モデルで有効性を示すことは、例えば、以下の実験によって証明された。

全体の操作は、基本的な生物学的手法に基づき、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価
5 するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

生物学の実施例 1 : MDC 刺激 C a イオン上昇に対する作用

1-1 : ヒト CCR4 遺伝子の単離

10 ヒト骨髄細胞 cDNA は、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCR プライマーである hCCR4 Xba I-F1 (配列番号 1) および hCCR4 Xba I-R1 (配列番号 2) は、GenBankX85740 の配列に基き設計した。

ヒト骨髄細胞 cDNA を鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR 反
15 応 (95℃で 2 分 → [95℃で 30 秒、60℃で 45 秒、72℃で 1 分] × 35 回) を行なった。増幅した PCR 産物を、1% アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素 Xba I で切断した。切断した断片を、発現ベクター pEF-BOS-bsr (Nucleic Acid Research、1990 年、第 18 巻、第 17 号、p.5322) に DNA Ligation
20 Kit Ver.2 (Takara) を用いて連結し、大腸菌 DH5a を形質転換した。このプラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR4 を調製し、DNA 配列を確認した。

1-2 : CHO 細胞の培養

CHO-dhfr (-) は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、
25 ペニシリン (100 U/mL)、ストレプトマイシン (100 μg/mL) 含有) を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、上記にプラストサイ

ジン ($5 \mu\text{g}/\text{mL}$) を添加し、培養した。

1-3: CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミド pEF-BOS-b
s r/hCCR4 を CHO-d h f r (ー) 細胞に形質導入した。48時間
5 後、 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ のブラストサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、
安定過剰発現細胞を樹立した。

1-4: CCR4 を介したMDCの作用 (MDCのCaイオン一過性上昇誘 導活性) に対する阻害実験

樹立したヒトCCR4安定過剰発現CHO細胞 (CCR4/CHO細胞)
10 を、Ham' s F-12培地およびFBS (10%) に懸濁し、96穴ブ
レートに 3.0×10^4 細胞/穴となるように撻き込んだ。37°Cで1日培養し
た後、培養上清を除去して、Ham' s F-12培地 (Fura-2 AM
($5 \mu\text{M}$)、Probenecid (2.5mM) およびHEPES (20mM; pH7.4)
含有) を $80 \mu\text{L}$ /穴添加し、遮光状態で、37°Cで1時間インキュベート
15 した。1×Hank's/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で2回洗浄し
た後、同溶液を $100 \mu\text{L}$ /穴添加した。このFura-2 AMを取り込ん
だCCR4/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×
Hank's/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で希釈した組み換えヒト
MDC (PeproTech) を、最終濃度10nM添加した。ヒトMDCによって誘
20 導される細胞内Ca²⁺濃度の一過性上昇を、96穴用Ca²⁺検出器 (浜松ホ
トニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%) を以下の計算式によ
り算出した。

$$\text{阻害率} = [(E_c - E_a) / E_c] \times 100$$

Ec: MDCによるCa²⁺一過性上昇の測定値、

25 Ea: 試験化合物を添加した時のMDCによるCa²⁺一過性上昇の測定値。

各濃度の化合物における抑制率を計算し、阻害曲線から抑制率50%を示

す値（ IC_{50} 値）を決定した。

その結果、本発明化合物は、 $10\mu M$ で50%以上の阻害を示した。例えば、実施例1（1）化合物は、 IC_{50} 値が $0.13\mu M$ 、実施例1（2）化合物は、 IC_{50} 値が $0.016\mu M$ であった。

5

生物学の実施例2：MDC刺激細胞遊走に対する作用

2-1：MDC誘発T細胞株（CCRF-CEM細胞）遊走に対する阻害実験

24穴トランスウェルプレートの下室にMDC（ $20nM$ 、PeproTech）含有または非含有の培地（ $0.3mL$ ）を加え、さらに2倍濃度の被験薬溶液（ 0.02% ジメチルスルホキシド（DMSO）含有）を含む培地（ $0.3mL$ ）またはDMSOのみを含む培地（ $0.3mL$ ）を加えた。上室には、 $1 \times 10^6 cells / 50\mu L$ に調製したCCRF-CEM細胞懸濁液（ $0.05mL$ ）と、2倍濃度の被験薬溶液（ $0.05mL$ ）を加え、上室を下室に重ねることで試験を開始した。

15 37℃に保温した炭酸ガスインキュベーター（5% CO_2 、湿度95%）内で4時間培養し、上室に残存する細胞を吸引除去した。 $0.1mL$ のバッファー（エチレンジアミン四酢酸ナトリウム（EDTA）（ $20\mu M$ ）含有リン酸緩衝生理食塩水（PBS））を添加し、4℃で30分間反応させた。トランスウェルプレートを5分間遠心（ $1000r.p.m.$ ）し、下室の培養液（ $600\mu L$ ）を

20 回収し、細胞数をフローサイトメーター（ベクトン・ディッキンソン）を用いて計数した。

本発明化合物による遊走阻害活性は、被験薬を含まないDMSO含有培地を添加したウェルの値をコントロール値（A）とし、被験薬を含むDMSO含有培地を添加したウェルの値を（B）とし、抑制率（%）として、以下の

25 式に従って算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = [(A - B) / A] \times 100$$

各濃度の化合物における抑制率を計算し、阻害曲線から抑制率50%を示す値（ IC_{50} 値）を決定した。

その結果、本発明化合物は、 $10\mu M$ で50%以上の阻害を示した。例えば、実施例6（1）化合物は、 IC_{50} 値が $0.01\mu M$ であった。

5

生物学的実施例3：マウス喘息モデル

3-1：マウスOVA惹起喘息モデル

試験開始日（Day 1）およびその一週間後（Day 8）に、生理食塩水で調製した卵白アルブミン（OVA、 $0.2mg/mL$ ）およびAlum（ $8mg/mL$ ）をマウス（雄性C57BL/6）に腹腔内投与（ $500\mu L$ ）し、感作した。Day 15～21に、マウスを吸入チャンバー（W：240mm×L：240mm×H：120mm）内に收容し、超音波式ネブライザー（NE-U12、オムロン）を用いて、2%OVA溶液を20分間噴霧することにより、惹起した。本発明化合物は媒体に懸濁し、Day 8のOVA感作30分前およびDay 15～21のOVA惹起30分前に経口投与した。対照群には媒体のみを投与した。Day 21のOVA吸入3時間後に、マウスを放血致死させ、カテーテルチューブを気管より挿管し、ヘパリンナトリウム含有生理食塩水（ $10U/mL$ ）で肺を洗浄することにより、気管支肺胞洗浄液（BALF）を得た。BALF中の白血球数は、血球カウンター（SF-3000、Sysmex）を用いて計数した。

15
20

その結果、本発明化合物、例えば実施例1（3）化合物は、 $30mg/kg$ の用量で肺への白血球の浸潤を抑制した。

生物学的実施例4：マウス皮膚炎モデル

4-1：マウスDTHモデル

25

マウス（雄性Balb/c）の腹部をバリカンで剃毛し、腹部に7%（w

／v) 2, 4, 6-トリニトロクロロベンゼン (TNCB) エタノール溶液 (100 μ L) を塗布し、感作を行なった。感作から7日後、マウス耳介 (右耳両側) に1% (w/v) TNCBオリーブ油溶液 (20 μ L) を塗布することにより惹起を行なった。本発明化合物は媒体に溶解し、TNCB塗布2
5 時間前に、右耳両側に塗布 (20 μ L) した。対照群には媒体のみを塗布した。化合物投与の直前およびTNCB塗布24時間後に、Dialthickness gauge (尾崎製作所) を用いてマウス耳介厚を測定し、マウスDTHモデルでの有効性の指標とした。

その結果、本発明化合物、例えば実施例6 (1) 化合物は、5%の濃度で
10 耳介の腫脹を抑制した。

4-2: マウスハプテン連続塗布皮膚炎モデル

マウス (雄性B a l b / c) の耳介 (右耳両側) に1% (w/v) TNCB溶液 (アセトン: オリーブ油 = 4 : 1) を塗布 (20 μ L) し、初回感作を行なった。感作から7日後、マウス耳介に1% (w/v) TNCB (アセ
15 トン: オリーブ油 = 4 : 1) 溶液を塗布 (20 μ L) することにより惹起を行なった (D a y 0)。さらにD a y 2、4、6、8、10、12、14、16に、D a y 0と同様の操作を繰り返した。本発明化合物は媒体に溶解し、TNCB塗布2時間前に、右耳両側に塗布 (20 μ L) した。対照群には媒体のみを塗布した。化合物投与の直前およびTNCB塗布24時間後に、
20 Dialthickness gauge (尾崎製作所) を用いてマウス耳介厚を測定し、マウスハプテン連続塗布皮膚炎モデルでの有効性の指標とした。

その結果、本発明化合物、例えば実施例1 (3) 化合物は、5%の濃度で耳介の腫脹を抑制した。

25 生物学的実施例5: マウスTNF α 産生モデル

5-1: マウスLPS刺激TNF α 産生モデル

- マウス（雄性C 5 7 B L / 6）に、媒体に懸濁した本発明化合物を経口投与し、0.5時間後にリポポリサッカライド（L P S、0 5 5 : B 5、S i g m a）を6 0 m g / k gの用量で腹腔内投与した。対照群には媒体のみを経口投与した。L P S処置6 0分後にエーテル麻酔下、腹部大静脈よりヘパリン
- 5 加採血を行ない、4℃で3分間、遠心分離（12000r.p.m.）を行なうことにより血漿を得た。得られた血漿サンプルは使用時まで-8 0℃で保存した。血漿中のT N F αは、E L I S Aキット（R&D systems）を用いて定量した。

その結果、本発明化合物、例えば実施例1（1）化合物は、1 0 0 m g / k gの用量でL P S刺激によるT N F α産生量を抑制した。

10

製剤例1：

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に5 0 m gの活性成分を含有する錠剤1 0 0錠を得た。

- ・ 6-ブロモ-2-（（3，4-ジメトキシフェニル）メチルオキシ）-3
- 15 -（4-メチルフェニルスルホニルアミノ）ピラジン -----5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤） -----0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤） -----0.1 g
- ・ 微結晶セルロース -----4.7 g

20 製剤例2：

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m Lずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中2 0 m gの活性成分を含有するアンプル1 0 0本を得た。

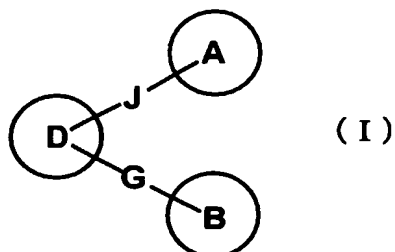
- ・ 6-ブロモ-2-（（3，4-ジメトキシフェニル）メチルオキシ）-3
- 25 -（4-メチルフェニルスルホニルアミノ）ピラジン -----2.0 g
- ・ マンニトール -----20 g

・ 蒸留水

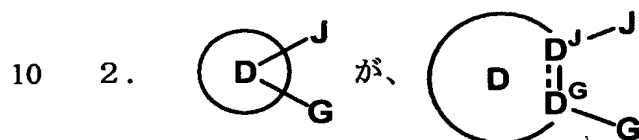
-----500m l

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



- 5 [式中、環A、環B、および環Dはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を表わし、Jは結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わし、Gは結合手または主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わす。]
で示される化合物またはその塩。



[式中、D^JおよびD^Gは、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし、

は一重結合または二重結合を表わし、

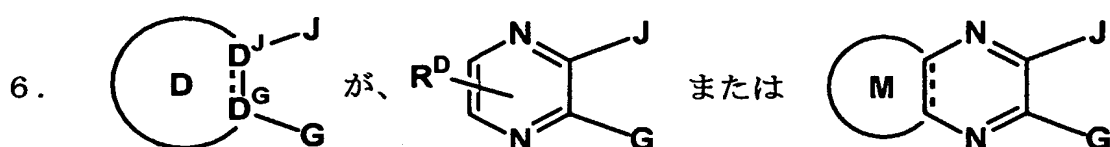
が二重結合を表わす場合、D^JおよびD^Gは炭素原子を表わす。]

- 15 である請求の範囲1記載の化合物。

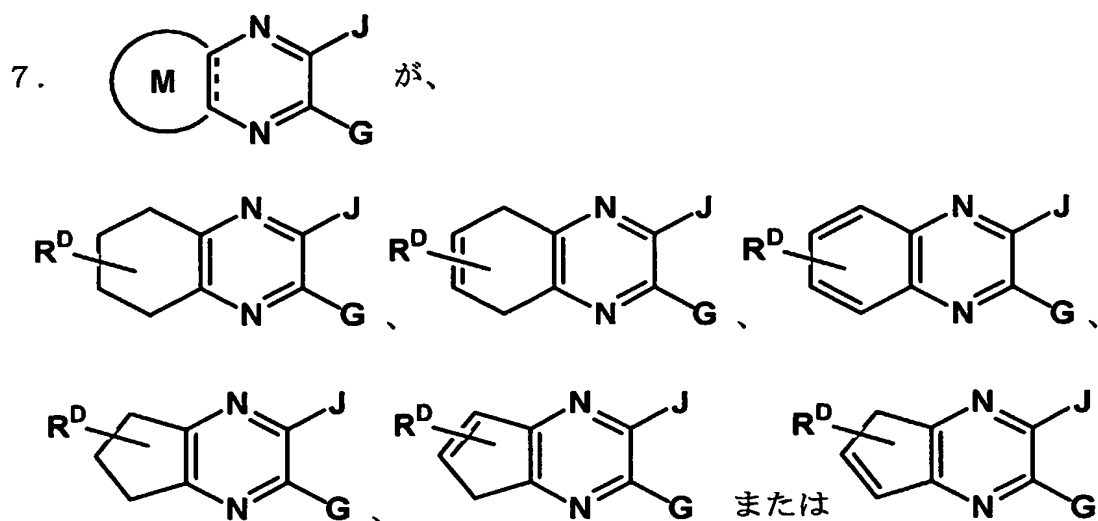
3. 環Dが置換基を有していてもよい炭素環である請求の範囲2記載の化合物。

4. 環Dが置換基を有していてもよい複素環である請求の範囲2記載の化合物。

5. 複素環が、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環である請求の範囲4記載の化合物。



[式中、 R^D は環Dの置換基を表わし、Mは置換基を有していてもよい3～11員の単環または二環式環状基を表わす。]
である請求の範囲2記載の化合物。



15 [式中、 R^D は請求の範囲6に記載したものと同一意味を表わす。]
である請求の範囲6記載の化合物。

8. 環Aが、置換基を有していてもよい炭素環である請求の範囲1記載の化合物。
9. 環Aが、置換基を有していてもよい複素環である請求の範囲1記載の化合物。
10. 炭素環が、C3～15の単環、二環または三環式炭素環である請求の範囲8記載の化合物。
- 10 11. 複素環が、ヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環である請求の範囲9記載の化合物。
12. 炭素環が、ベンゼン環またはナフタレン環である請求の範囲10記載の化合物。
- 15 13. 複素環が、ピリジン環、ピラゾール環、ジオキサインダン環またはベンゾジオキサン環である請求の範囲11記載の化合物。
- 20 14. 環Bが、置換基を有していてもよい炭素環である請求の範囲1記載の化合物。
15. 環Bが、置換基を有していてもよい複素環である請求の範囲1記載の化合物。
- 25 16. 炭素環が、C3～15の単環、二環または三環式炭素環である請求

の範囲 1 4 記載の化合物。

- 1 7. 複素環が、ヘテロ原子として 1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または 1 ～ 2 個の硫黄原子を含む 3 ～ 1 5 員の単環、二環または三環式複素環である請求の範囲 1 5 記載の化合物。

1 8. 炭素環が、C 3 ～ 8 の単環式炭素環である請求の範囲 1 6 記載の化合物。

- 10 1 9. 複素環が、ヘテロ原子として 1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／または 1 ～ 2 個の硫黄原子を含む 3 ～ 8 員の単環式複素環である請求の範囲 1 7 記載の化合物。

2 0. 炭素環が、ベンゼン環である請求の範囲 1 8 記載の化合物。

15

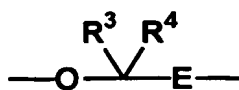
2 1. 複素環が、ピリジン環またはチオフェン環である請求の範囲 1 9 記載の化合物。

- 2 2. J が、少なくとも一つの酸素原子を含む、主鎖の原子数 1 ～ 8 のスペーサーである請求の範囲 1 記載の化合物。

20

2 3. 酸素原子が環 D と結合する請求の範囲 2 2 記載の化合物。

2 4. J が、



25

[基中、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子またはC 1～8アルキル基を表わし、Eは結合手または主鎖の原子数1～6のスペーサーを表わす。]
である請求の範囲22記載の化合物。

5 25. R^3 および R^4 が、それぞれ独立して水素原子またはメチル基を表わす請求の範囲24記載の化合物。

26. Eが、結合手である請求の範囲24記載の化合物。

10 27. Eが、主鎖の原子数1～6のスペーサーである請求の範囲24記載の化合物。

28. Eが、C 1～4アルキレン基またはC 1～3アルキレンオキシ基である請求の範囲27記載の化合物。

15

29. Eが、メチレン基またはメチレンオキシ基である請求の範囲28記載の化合物。

20 30. Gが、少なくとも一つの窒素原子を含む、主鎖の原子数1～4のスペーサーである請求の範囲1記載の化合物。

31. Gが、 $-NR^{T1}-$ 、 $-NR^{T1}-SO_2-$ 、 $-NR^{T1}-CO-$ 、 $-NR^{T1}-CO-NR^{T2}-$ 、 $-NR^{T1}-SO_2-NR^{T2}-$ 、 $-NR^{T1}-COO-$ 、 $-NR^{T1}-O-$ 、 $-NR^{T1}-NR^{T2}-$ 、 $-NR^{T1}-W-$ 、 $-SO_2-NR^{T1}-$ 、 $-CO-NR^{T1}-$ 、 $-OCO-NR^{T1}-$ 、 $-O-NR^{T1}-$ 、または $-W-NR^{T1}-$ [基中、Wは、置換基を有していてもよい二価の炭素数1～3の

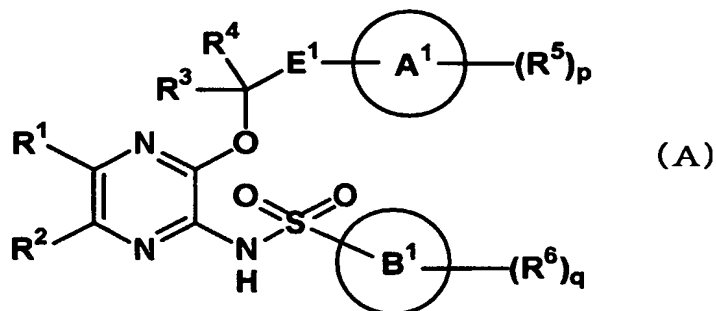
25

脂肪族炭化水素基を表わし、 R^{T1} および R^{T2} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、置換基を有していてもよいC2～8アルケニル基、置換基を有していてもよいC2～8アルキニル基、または置換基を有していてもよい3～8員の環状基を表わす。]である請求

5 の範囲30記載の化合物。

32. Gが $-NH-SO_2-$ である請求の範囲31記載の化合物。

33. 化合物が、一般式(A)



10

[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)C2～8アルケニル基、(4)C2～8アルキニル基、(5)ハロゲン原子、(6)シアノ基、(7)ニトロ基、(8) $-CONR^7R^8$ 、(9) $-COOR^9$ 、(10)Cyc1、または(11)(a) $-CONR^7R^8$ 、(b) $-COOR^9$ 、(c) $-OR^{10}$ 、(d) $-NR^{11}R^{12}$ 、(e)ハロゲン原子、および(f)Cyc1から任意に選ばれる1～5

15 個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、

R^1 および R^2 は、一緒になって、C3～4アルキレン基、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ を表わす。ただし、形成される炭素環は、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基によって置換されてい

20

てもよく (基中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2) C_1 ～8アルキル基、(3) C_2 ～8アルケニル基、(4) C_2 ～8アルキニル基、(5) Cyc_2 、(6) $-OR^{13}$ 、または(7)(a) $-OR^{13}$ 、(b) $-NR^{14}R^{15}$ 、(c) $-NR^{16}COR^{17}$ 、(d)ハロゲン原子、(e) CF_3 、および(f) Cyc_2 から任意に選ばれる1～5個の基によって置換された C_1 ～8アルキル基、 C_2 ～8アルケニル基または C_2 ～8アルキニル基を表わすか、

R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子と他のヘテロ原子として0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および/または0～1個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環を表わす。ただし、前記複素環は、(a) C_1 ～8アルキル基、(b)ハロゲン原子、(c)水酸基、または(d)水酸基によって置換された C_1 ～8アルキル基によって置換されていてもよく、

$R^{13} \sim R^{17}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2) C_1 ～8アルキル基、(3) C_2 ～8アルケニル基、(4) C_2 ～8アルキニル基、(5) Cyc_1 、または(6) Cyc_1 によって置換された C_1 ～8アルキル基、 C_2 ～8アルケニル基または C_2 ～8アルキニル基を表わし、

$R^9 \sim R^{12}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2) C_1 ～8アルキル基、(3) C_2 ～8アルケニル基、(4) C_2 ～8アルキニル基、(5) Cyc_1 、または(6) Cyc_1 によって置換された C_1 ～8アルキル基、 C_2 ～8アルケニル基または C_2 ～8アルキニル基を表わし、

Cyc_1 は、 $C_3 \sim 15$ の単環、二環または三環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環を表わす。ただし、 Cyc_1 は、1～5個の R^{18} によって置換されていてもよく、

R^{18} は、(1) C_1 ～8アルキル基、(2) C_2 ～8アルケニル基、(3) C_2 ～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)トリフルオロメ

チル基、(8)トリフルオロメトキシ基、(9)−OR¹⁹、(10)−SR²⁰、(11)−NR²¹R²²、(12)−COR²³、(13)−COOR²⁴、(14)−NR²⁵COR²⁶、(15)−CONR²⁷R²⁸、(16)Cyc 2、または(17)(a)ハロゲン原子、(b)シアノ基、(c)ニトロ基、(d)トリフルオロメチル基、(e)トリフルオロメトキシ基、(f)−OR¹⁹、(g)−SR²⁰、(h)−NR²¹R²²、(i)−COR²³、(j)−COOR²⁴、(k)−NR²⁵COR²⁶、(l)−CONR²⁷R²⁸、および(m)Cyc 2から任意に選ばれる1〜5個の基によって置換されたC 1〜8アルキル基、C 2〜8アルケニル基またはC 2〜8アルキニル基を表わし、

R¹⁹〜R²⁸は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1〜8アルキル基、(3)C 2〜8アルケニル基、(4)C 2〜8アルキニル基、(5)Cyc 2、または(6)Cyc 2によって置換されたC 1〜8アルキル基、C 2〜8アルケニル基またはC 2〜8アルキニル基を表わし、

Cyc 2は、C 3〜8の単環式炭素環またはヘテロ原子として1〜4個の窒素原子、1〜2個の酸素原子および／または1〜2個の硫黄原子を含む3〜8員の単環式複素環を表わす。ただし、Cyc 2は、1〜5個のR²⁹によって置換されていてもよく、

R²⁹は、(1)C 1〜8アルキル基、(2)C 2〜8アルケニル基、(3)C 2〜8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)水酸基、(8)トリフルオロメチル基、(9)トリフルオロメトキシ基、または(10)−OR¹⁰⁰を表わし、

R¹⁰⁰は、C 1〜8アルキル基を表わす。）、

R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1〜8アルキル基を表わし、

E¹は結合手またはC 1〜6アルキレン基を表わす。ただし、前記アルキレン基の炭素原子は酸素原子、硫黄原子または−NR³⁰−によって置換されていてもよく、

R^{30} は、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、(4)フェニル基、または(5)フェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

5 環A¹は、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

R^5 は、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)トリフルオロメチル基、(8)トリフルオロメトキシ基、(9)–OR³¹、(10)–NR³²R³³、(11)
10 –NR³⁴COR³⁵、(12)Cyc 3、または(13)(a)ハロゲン原子、(b)シアノ基、(c)ニトロ基、(d)トリフルオロメチル基、(e)トリフルオロメトキシ基、(f)–OR³¹、(g)–NR³²R³³、(h)–NR³⁴COR³⁵、および(i)Cyc 3から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

15 $R^{31} \sim R^{35}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)Cyc 3、または(6)(a)Cyc 3、(b)–OR³⁶、および(c)–NR³⁷R³⁸から任意に選ばれる基1～5個によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

20 $R^{36} \sim R^{38}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)–OR³⁹、または(4)–NR⁴⁰R⁴¹を表わし、

$R^{39} \sim R^{41}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わし、

Cyc 3はC 3～8の単環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環を表わし、

環 B^1 は、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環またはヘテロ原子として1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

R^6 は、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、(4)ハロゲン原子、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)トリフルオロメチル基、(8)トリフルオロメトキシ基、(9)–OR⁴²、(10)–NR⁴³R⁴⁴、(11)–SR¹⁰¹、(12)–SO₂R¹⁰²、(13)–COR¹⁰³、(14)–COOR¹⁰⁴、(15)Cyc 2、または(16)(a)–COOR¹⁰⁴、(b)–NR¹⁰⁵COR¹⁰⁶、および(c)Cyc 2から任意に選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

$R^{42} \sim R^{44}$ 、 $R^{101} \sim R^{106}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)Cyc 2、(4)–COR¹⁰⁷、または(5)1～5個のハロゲン原子によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

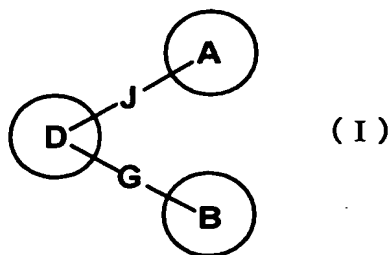
R^{107} は、C 1～8アルキル基を表わし、

p および q はそれぞれ独立して、0 または 1～5 の整数を表わす。]

である請求の範囲 1 記載の化合物。

34. 請求の範囲 1 記載の化合物のプロドラッグ。

20 35. 一般式 (I)



[式中、環A、環B、および環Dはそれぞれ独立して置換基を有していても]

よい環状基を表わし、Jは結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わし、Gは結合手または主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わす。]

で示される化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

- 5 36. ケモカイン受容体拮抗剤である請求の範囲35記載の医薬組成物。
37. ケモカイン受容体がCCR4である請求の範囲36記載の医薬組成物。
- 10 38. CCR4介在性疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲37記載の医薬組成物。
39. CCR4介在性疾患が炎症・アレルギー性疾患、代謝・内分泌系疾患、癌疾患または感染症である請求の範囲38記載の医薬組成物。
- 15 40. CCR4介在性疾患が炎症・アレルギー性疾患である請求の範囲39記載の医薬組成物。
41. 炎症・アレルギー性疾患が呼吸器系疾患または皮膚疾患である請求
- 20 の範囲40記載の医薬組成物。
42. 呼吸器系疾患が喘息である請求の範囲41記載の医薬組成物。
43. 皮膚疾患が、アトピー性皮膚炎である請求の範囲41記載の医薬組
- 25 成物。

44. 請求の範囲1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCCR4介在性疾患の予防および／または治療方法。
- 5 45. CCR4介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求の範囲1記載の化合物またはその塩の使用。
46. 請求の範囲1記載の化合物またはその塩を有効成分とするCCR4介在性疾患の予防および／または治療剤と、気管支拡張薬、ステロイド薬、
10 非ステロイド系抗炎症薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、抗アレルギー薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、代謝促進作用薬および／またはケモカイン阻害薬から選ばれる1種または2種以上の医薬とからなる医薬組成物。
- 15 47. エフェクター細胞の機能阻害剤である請求の範囲35記載の医薬組成物。
48. 細胞遊走機能阻害剤である請求の範囲47記載の医薬組成物。
- 20 49. TNF α 調節作用剤である請求の範囲35記載の医薬組成物。

配 列 表

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> CCR4 Antagonist and pharmaceutical use thereof

<130> ONF-4645PCT

<150> JP 2002-200879

<151> 2002-07-10

<160> 2

<210> 1

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer hCCR4XbaI-F1

<400> 1

ctagtctaga gacctgcctt gaggagcctg tagag

35

<210> 2

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer hCCR4XbaI-R1

<400> 2

ctagtctaga gttcattgac tctgcatttc accat

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08654

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D241/22, A61K31/4965, 31/497, 31/498, 31/506, A61P1/04, 1/16, 1/18, 3/10, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 27/16, 29/00, 31/12, 31/18, 35/00, 35/02, 37/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D241/22, A61K31/4965, 31/497, 31/498, 31/506, C07D401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 5-345759 A (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 December, 1993 (27.12.93), Claims; Par. No. [0080]; examples 5, 6 & EP 529365 A	1-3, 8-12, 14-20, 22-25, 27-32, 34-43, 45-49 33
A		
X	JP 4-257578 A (Bayer AG.), 11 September, 1992 (11.09.92), Claims; Par. No. [0182], example & EP 473024 A	1, 4, 5, 8-28, 30-32, 34-43, 45-49
X	WO 01/45694 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 28 June, 2001 (28.06.01), Pages 10, 17, 31 & JP 2003-518057 A	1, 3, 8-12, 14-20, 22-25, 27-32, 34-43, 45-49

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 August, 2003 (05.08.03)

Date of mailing of the international search report
19 August, 2003 (19.08.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08654

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/20437 A (MENARINI RICERCHE), 14 March, 2002 (14.03.02), Claims; examples 14, 15; page 33 & AU 2002-10495 A	1-12, 14-20, 35-43, 45-49
P, X	WO 03/16254 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 February, 2003 (27.02.03), Claims (Family: none)	1-43, 45-49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08654

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 44
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 44 pertains to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 1-32, 34-43, and 45-49
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08654

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 37/06, 37/08, 43/00, 17/00, C07D401/12, 403/12, 405/12, 409/12,
413/12, 417/12, A61K31/55

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The subject matters of claims 1-32, 34-43, and 45-49 are a compound represented by the general formula (I), a medicinal composition containing the compound as an active ingredient, etc. However, the compound involves an extremely wide range of various compounds. It is hence difficult to make a complete search for all of them. On the other hand, the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the description in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds.

Consequently, claims 1-32, 34-43, and 45-49 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

The term "prodrug" used in the claims is unclear as to what structure is implied, even when the statements in the description are investigated. This term hence makes the scope of the compounds and medicines of the invention unclear.

In this international search report, a search with respect to claims 1-32, 34-43, and 45-49 was hence made for the compounds specified in the description through prior art documents within the range of a reasonable burden.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D241/22, A61K31/4965, 31/497, 31/498, 31/506, A61P1/04, 1/16, 1/18, 3/10, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 27/16, 29/00, 31/12, 31/18, 35/00, 35/02, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00, 17/00, C07D401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D241/22, A61K31/4965, 31/497, 31/498, 31/506, C07D401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 5-345759 A (科研製薬株式会社) 1993. 1 2. 27, 特許請求の範囲、【0080】、実施例5, 6 & E P 529365 A	1-3, 8-12, 14- 20, 22-25, 27- 32, 34-43, 45- 49 33
A		
X	J P 4-257578 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1992. 09. 11, 特許請求の範囲、【0182】、実施 例 & E P 473024 A	1, 4, 5, 8-28, 3 0-32, 34-43, 4 5-49

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.08.03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/45694 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2001. 06. 28, p 10, 17, 31 & JP 2003-518057 A	1, 3, 8-12, 14-20, 22-25, 27-32, 34-43, 45-49
X	WO 02/20437 A (MENARINI RICERCHE) 2002. 03. 14, CLAIMS, Exaple14, 15, p33 & AU 2002-10495 A	1-12, 14-20, 35-43, 45-49
PX	WO 03/16254 A (小野薬品工業株式会社) 2003. 02. 27, 請求の範囲 (ファミリーなし)	1-43, 45-49

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 44 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲 44 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☒ 請求の範囲 1-32, 34-43, 45-49 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-32, 34-43, 45-49 の発明は、一般式 (I) で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬組成物等の発明であるが、同化合物は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、同化合物の中のごく一部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-32, 34-43, 45-49 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

また、請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲 1-32, 34-43, 45-49 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。